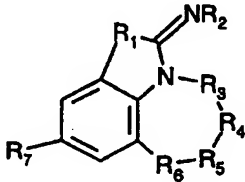




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 513/06, A61K 31/55, C07D 517/06, 223/16, 281/02, 243/14 // (C07D 513/06, 277:00, 223:00) (C07D 513/06, 281:00, 277:00) (C07D 513/06, 277:00, 243:00) (C07D 513/06, 277:00, 267:00)</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/05147</p> <p>(43) Date de publication internationale: 4 février 1999 (04.02.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01638</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 juillet 1998 (24.07.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/09556 28 juillet 1997 (28.07.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HARDY, Jean-Claude [FR/FR]; 1, passage des Griottes, F-95800 Cergy Saint Christophe (FR). BOUQUEREL, Jean [FR/FR]; 40, rue de l'Emancipation, F-93700 Drancy (FR). NEMECEK, Patrick [FR/FR]; 65, rue Maurepas, F-94320 Thiais (FR). PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Théodore de Banville, F-91120 Palaiseau (FR).</p> <p>(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: THIAZOLOBENZOHETEROCYCLES, PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING SAME</p>		
<p>(54) Titre: THIAZOLOBENZOHETEROCYCLES, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds of formula (I) in which: R₁ represents a sulphur or selenium atom; R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl radical; -R₃-R₄-R₅-R₆- represents a chain of formula -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-Se-, -CH₂-CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(R₉)-, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- or -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-; R₇ represents a polyalkyl or polyfluoroalkoxy radical; R₈ represents a hydroxy radical; R₉ represents a hydrogen atom or an alkyl or benzyl radical and R₁₀ represents an alkyl radical, -CH₂OH, -COOalk, -COOH or -CONH₂, their isomers, racemic compounds, enantiomers, their salts, their methods of preparation and medicines containing them. Said compounds are anticonvulsant and interfere with glutamatergic transmission.</p>		

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés de formule (I): dans laquelle R₁ représente un atome de soufre ou de sélénium, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule: -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-Se-, -CH₂-CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(R₉)-, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- ou -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-; R₇ représente un radical polyfluoroalkyle ou polyfluoroalcoxy, R₈ représente un radical hydroxy, R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle et R₁₀ représente un radical alkyle, -CH₂OH, -COOalk, -COOH ou -CONH₂, leurs isomères, racémiques, énantiomères, leurs sels, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant. Ces composés sont des anticonvulsivants et interfèrent avec la transmission glutamatergique.

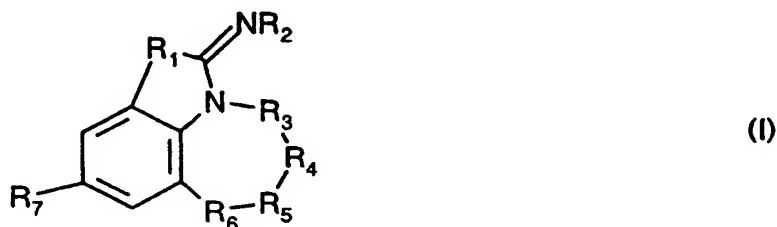
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Belarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

THIAZOLOBENZOHETEROCYCLES, LEUR PREPARATION ET LES
MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention concerne des composés de formule :



- 5 leurs isomères, racémiques, énantiomères, leurs sels, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R₁ représente un atome de soufre ou de sélénium,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 10 -R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-Se-,
 -CH₂-CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(R₉)-,
 -CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-,
 15 -CH₂-CH₂-SO-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-,
 -CH₂-C(alk)(alk')-SO-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-,
 -CH₂-CH(R₁₀)-SO-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- ou -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-,

R₇ représente un radical polyfluoroalkyle ou polyfluoroalcoxy,

- 20 R₈ représente un radical hydroxy,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle,

R_{10} représente un radical alkyle, $-CH_2OH$, $-COOalk$, $-COOH$ ou $-CONH_2$,

alk représente un radical alkyle,

alk' représente un radical alkyle.

- 5 Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Parmi les radicaux polyfluoroalkyle on peut citer les radicaux trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoroéthyle, 1,1,2,2-tétrafluoroéthyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle, perfluorobutyle.

- 10 Parmi les radicaux polyfluoroalcoxy on peut citer les radicaux trifluorométhoxy, perfluoroéthoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, 1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, perfluoropropoxy, perfluorobutoxy.

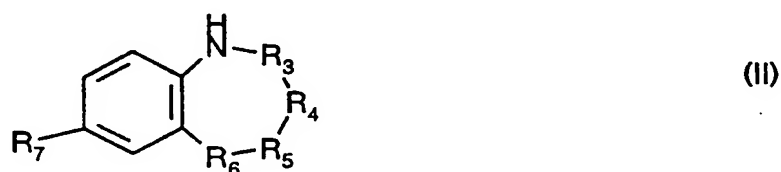
Les radicaux polyfluoroalkyle et polyfluoroalcoxy préférés sont les radicaux trifluorométhyle, trifluorométhoxy et pentafluoroéthoxy.

- 15 L'invention concerne également les sels d'addition des composés de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

- Les composés de formule (I) qui comportent un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères, ces isomères et mélanges font partie de l'invention. Les racémiques et les énantiomères de ces composés font
20 également partie de l'invention.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un atome de soufre ou de sélénium, R_2 représente un atome d'hydrogène, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$,
25 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$,

-CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-,
 -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- ou -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-, R₈ représente un radical hydroxy, R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle
 5 et R₁₀ représente un radical alkyle, COOalk ou CONH₂ peuvent être préparés par action de thiocyanate de métal alcalin ou de sélénocyanate de métal alcalin avec un dérivé de formule :



dans laquelle R₇ a les mêmes significations que dans la formule (I) et
 10 -R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-Se-,
 -CH₂-CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-N(R₉)-, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-,
 15 -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- ou -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-, R₈ représente un radical hydroxy, R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle et R₁₀ représente un radical alkyle, COOalk ou CONH₂, alk et alk' représentent un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement en présence de brome, de chlore, de
 20 chloramide ou de chlorure cuivrique, au sein d'un solvant organique tel que l'acide acétique, à une température comprise entre 15°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Comme thiocyanate de métal alcalin ou sélénocyanate de métal alcalin, il est préférable d'utiliser le thiocyanate de potassium ou le sélénocyanate de potassium.

Les dérivés de formule (II) sont nouveaux et en tant que tels font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un radical alkyle peuvent être préparés par alkylation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un atome d'hydrogène.

Cette alkylation s'effectue par toute méthode permettant d'alkyler une fonction imine. De préférence, on opère au moyen d'un dérivé $Ra-X$ dans lequel Ra représente un radical alkyle et X représente un groupe réactif tel qu'un atome d'halogène (de préférence chlore, brome ou iode) ou un radical tosyloxy, au sein d'un solvant organique inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-6C) (éthanol, propanol, butanol par exemple), une cétone (acétone, méthyléthylcétone par exemple) ou le diméthylformamide, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$ et R_8 représente un radical hydroxy peuvent également être obtenus par réduction d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$.

Cette réaction s'effectue par toute méthode permettant de passer d'une cétone à un alcool. On opère généralement au moyen de borohydrure de sodium, au sein d'un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 0 et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO-CH_2-$ ou $-CH_2-CH(R_{10})-SO_2-CH_2-$ peuvent être préparés par oxydation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel la chaîne $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$ ou $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$.

Cette oxydation s'effectue selon les méthodes connues d'oxydation des dérivés soufrés comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peracide organique ou un sel d'un tel acide (acide percarboxylique ou persulfonique, notamment l'acide perbenzoïque, l'acide 3-chloroperbenzoïque, l'acide 4-nitroperbenzoïque, l'acide peracétique, l'acide pertrifluoracétique, l'acide performique, l'acide monoperphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide périodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène ou un périodate (périodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique inférieur, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 20°C. Il est également possible d'opérer au moyen de tertiobutylhydroperoxyde en présence de tétraisopropylate de titane ou d'oxone^R (peroxymonosulfate de potassium) au sein d'un alcool aliphatique inférieur ou un mélange eau-alcool, à une température voisine de 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$ dans laquelle R_{10} représente un radical $-CH_2OH$ peuvent être préparés par réduction d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

-R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂ dans laquelle R₁₀ représente un radical -COOalk.

Cette réaction s'effectue par toute méthode connue permettant d'obtenir un alcool à partir de l'ester correspondant. De préférence, on opère au moyen
5 d'hydroborure de sodium, au sein d'un alcool tel que l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂ dans laquelle R₁₀ représente un radical -COOH peuvent
10 être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lesquels R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂ dans laquelle R₁₀ représente un radical -COOalk.

Cette réaction s'effectue par toute méthode permettant de passer d'un ester
15 à l'acide correspondant. Généralement on opère au moyen d'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 15°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (II) pour lesquels la chaîne -R₃-R₄-R₅-R₆- représente
20 une chaîne de formule -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- et R₇ représente un radical polyfluoroalkyle ou polyfluoroalcoxy peuvent être obtenus par action de 1,4-dihalogénobutane sur le lithien d'une 4-polyfluoroalkylaniline ou 4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amine est protégée, suivie de la déprotection du NH.

25 Cette réaction s'effectue généralement au sein du tétrahydrofuranne, à une température de -78°C. Il est préférable de protéger la fonction amine sous forme d'un carbamate de tert-butyle; dans ce cas, la déprotection s'effectue au moyen d'acide trifluoroacétique, au sein d'un solvant organique inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une
30 température voisine de 20°C. De préférence, on utilise le 1-chloro-4-iodobu-

tane. Le lithien est obtenu par action de tert-butyllithium dans le pentane sur une 4-polyfluoroalkylaniline ou 4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amine est protégée, au sein du tétrahydrofuranne, à une température de -78°C.

- 5 Les 4-polyfluoroalkylaniline et 4-polyfluoroalcoxyaniline sont commercialisées ou peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites dans J. Org. Chem., 29, 1 (1964), et dans les brevets US 3920444, US 2436100, DE 2606982, EP 205821 et EP546391.

- 10 Les dérivés de formule (II) pour lesquels $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ dans laquelle R_{10} représente un radical alkyle, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé de formule :



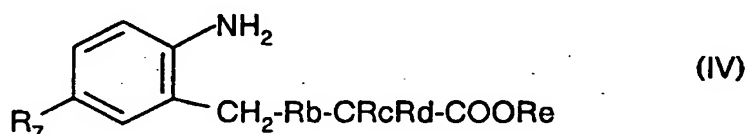
15

- dans laquelle R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I) et $-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ dans laquelle R_{10} représente un radical alkyle, $-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ dans laquelle R_9 a les mêmes significations que dans la formule (I).
- 20

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'un agent réducteur tel que le tétrahydroaluminate de lithium, au sein d'un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C ou le com-

plexe borane-diméthylsulfure, au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels la chaîne $-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-S-CH_2-$, $-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH(R_{10})-S-CH_2-$ dans laquelle R_{10} représente un radical alkyle ou $-CH_2-Se-CH_2-$ peuvent être obtenus par cyclisation d'un dérivé de formule :



dans laquelle la fonction amino est éventuellement protégée et soit Rb représente un atome de soufre, Rc, Rd et Re représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), soit Rb représente un atome de sélénium, Rc et Rd représentent chacun un atome d'hydrogène et Re représente un radical alkyle.

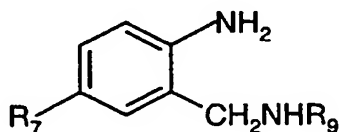
De préférence, la fonction amino est protégée sous forme de carbamate de tert-butyle. Lorsque Re représente un radical alkyle, la cyclisation s'effectue généralement au moyen d'acide trifluoroacétique, au sein d'un solvant organique inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température voisine de 20°C ou bien au moyen d'acide paratoluènesulfonique, au sein du toluène, à la température d'ébullition du milieu réactionnel. Lorsque Re représente un atome d'hydrogène, la cyclisation s'effectue, de préférence, au sein du xylène, par chauffage à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (IV) pour lesquels Re représente un radical alkyle peuvent être obtenus par action de soufre ou de sélénium puis d'un dérivé Hal-CRcRd-COOalk pour lequel Hal représente un atome d'halogène, Rc et

Rd ont les mêmes significations que précédemment sur le lithien d'une 2-méthyl-4-polyfluoroalkylaniline ou 2-méthyl-4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amino est protégée, de préférence sous forme de carbamate de tert-butyle, au sein du tétrahydrofuranne, à une température variant d'environ
 5 -70°C à voisine de 20°C. Le lithien de la 2-méthyl-4-polyfluoroalkylaniline ou 2-méthyl-4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amino est protégée peut être obtenu par action de tert-butyllithium sur une 2-méthyl-4-polyfluoroalkylaniline ou 2-méthyl-4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amino est protégée, au sein du tétrahydrofuranne, à une température d'environ
 10 -70°C. Les dérivés de formule (IV) pour lesquels Re représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par hydrolyse d'un dérivé de formule (IV) correspondant pour lequel Re représente un radical alkyle. Cette hydrolyse s'effectue généralement au moyen de soude, au sein de l'éthanol, à une température comprise entre 15°C et la température d'ébullition du milieu
 15 réactionnel.

Les 2-méthyl-4-polyfluoroalkylaniline ou 2-méthyl-4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amino est protégée peuvent être obtenues par action d'iodométhane sur le lithien d'une 4-polyfluoroalkylaniline ou 4-polyfluoroalcoxyaniline dont la fonction amino est protégée au sein du tétrahydrofuranne, à une température variant d'environ -70°C à environ 20°C.
 20

Les dérivés de formule (III) pour lesquels la chaîne -R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-N(R₉)-CH₂- et les dérivés de formule (II) pour lesquels -R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂- peuvent être obtenus par action de chlorure de chloracétyle sur une aniline de formule :
 25

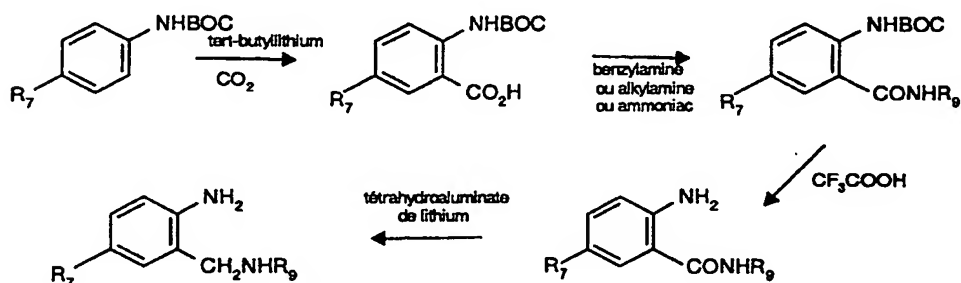


(V)

dans laquelle R_7 et R_9 ont les mêmes significations que dans la formule (I), et séparation des 2 dérivés.

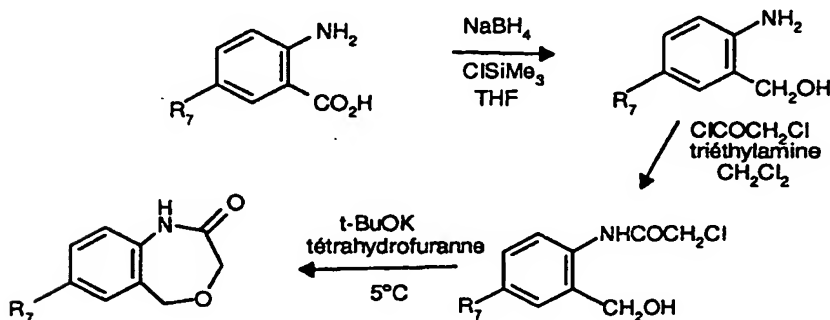
Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant organique inerte tel qu'un éther (éther diéthylique par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température voisine de 20°C.

Les anilines de formule (V) sont obtenues selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules, R_7 et R_9 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et BOC représente le radical tert-butoxycarbonyle. Les conditions opératoires sont définies plus en détail dans l'exemple 8.

Les dérivés de formule (III) pour lesquels la chaîne $-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne $-CH_2-O-CH_2-$ peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par E. TESTA et L. FONTANELLA, Il Farmaco, 1965, 20, 323-335 selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), Me représente un radical méthyle et Bu représente un radical butyle.

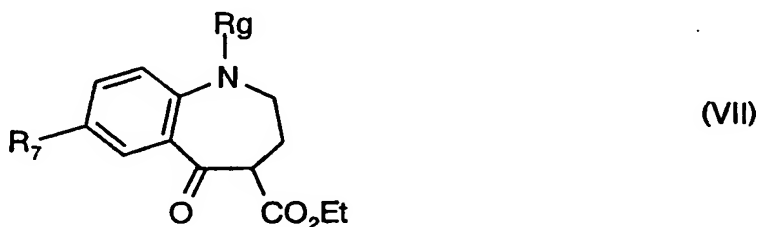
Les dérivés de formule (III) pour lesquels la chaîne $-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 5 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$ peuvent être obtenus à partir d'un dérivé de formule :



dans laquelle Rf représente un radical OH, SH, SeH ou $\text{NH}(\text{R}_9)$, R_7 et R_9 ont les mêmes significations que dans la formule (I), par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples et par X. HUANG, Synthesis,
 10 851-852 (1984), W.C. LUMMA et coll., J. Med. Chem., 24, 93-101 (1981) et E.J. JACOBSEN et coll., J. Med. Chem., 39, 158-175 (1996).

Les dérivés de formule (VI) peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par R. BELCHER et coll., J. Chem. Soc., 3846 (1954); B.L. MYLARY, J. Med. Chem., 34, 108-122 (1991); D.W. COMBS et
 15 coll., J. Med. Chem., 35, 172-176 (1992), W.C. LUMMA et coll., J. Med. Chem., 24, 93-101 (1981) et A.V. ZEIGER et coll., J. Org. Chem., 42 (3), 542 (1977).

Les dérivés de formule (II) pour lesquels $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente un radical $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ peuvent être obtenus par décarboxylation puis déprotection
 20 tion d'un dérivé de formule :

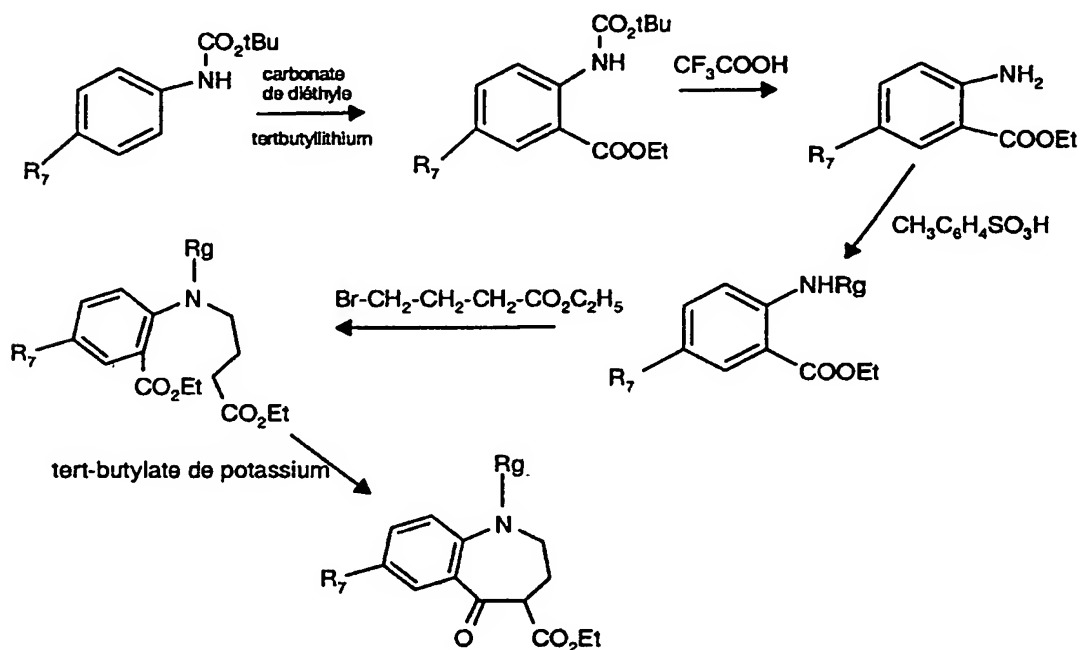


dans laquelle R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_g représente un radical p-toluènesulfonyle et Et représente un radical éthyle.

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'acide chlorhydrique au sein de l'acide acétique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 La déprotection s'effectue généralement au moyen de tournures de magnésium, au sein d'un mélange tétrahydrofurane et méthanol, à une température voisine de 20°C.

Les dérivés de formule (VII) peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

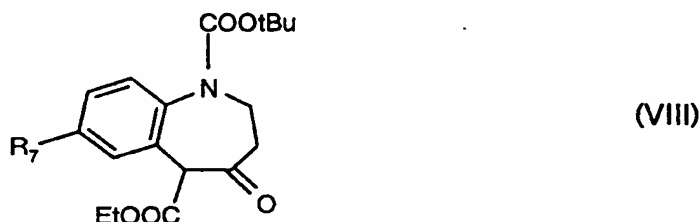


Dans ces formules, R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), R_g représente un radical p-toluènesulfonyle, Et représente un radical éthyle et tBu un radical tert-butyle. Les conditions opératoires sont définies plus en détail dans l'exemple 1.

Les dérivés de formule (II) pour lesquels $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente un radical $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$ ou $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$ et R_8 représente un radical hydroxy peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé de formule (II) correspondant pour lequel R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$.

Cette réaction s'effectue par toute méthode permettant de passer d'une cétone à un alcool. On opère généralement au moyen de borohydrure de sodium, au sein d'un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 0 et 25°C.

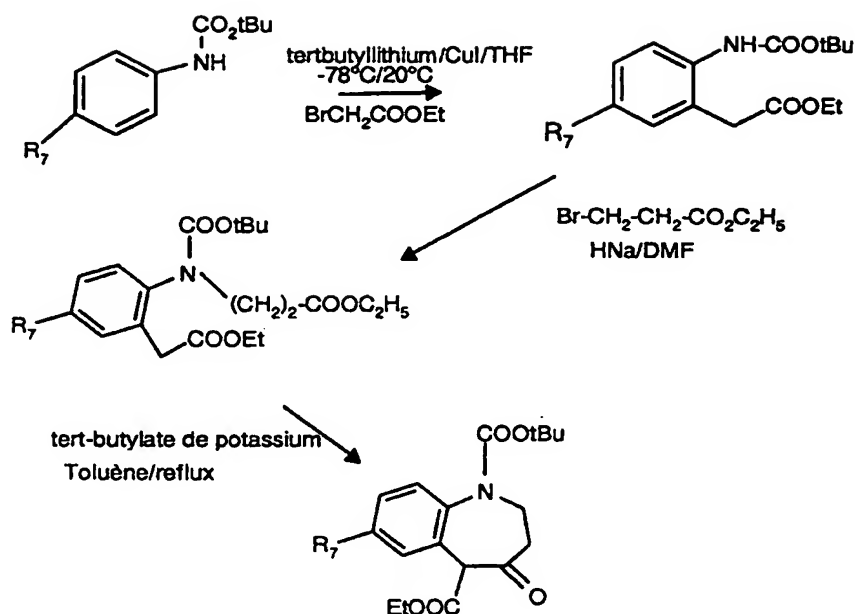
Les dérivés de formule (II) pour lesquels $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente un radical $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ peuvent être obtenus par décarboxylation-déprotection d'un dérivé de formule :



dans laquelle R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), tBu représente un radical tert-butyle et Et représente un radical éthyle.

Cette réaction s'effectue généralement au moyen d'acide chlorhydrique au sein de l'acide acétique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (VIII) peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

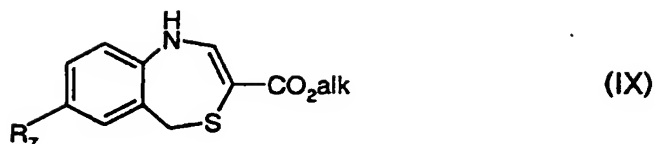


Dans ces formules, R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), Et représente un radical éthyle et tBu un radical tert-butyle.

- Les dérivés de formule (II) pour lesquels $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6-$ représente un radical $-\text{CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-S-CH}_2-$ pour lequel R_{10} représente un radical $-\text{CONH}_2$ peuvent être obtenus par action d'ammoniac sur un dérivé de formule (II) correspondant pour lequel $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6-$ représente un radical $-\text{CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-S-CH}_2-$ pour lequel R_{10} représente un radical COOalk .

- Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (éthanol par exemple), à une température voisine de 20°C .

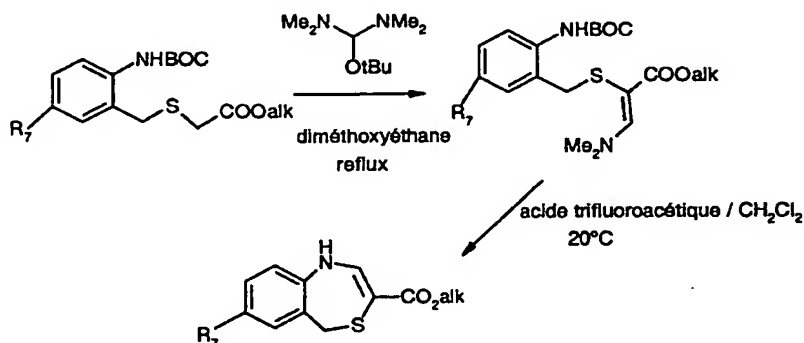
Les dérivés de formule (II) pour lesquels $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6-$ représente un radical $-\text{CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-S-CH}_2-$ pour lequel R_{10} représente un radical $-\text{COOalk}$ peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé de formule :



dans laquelle R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen de magnésium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-6C) (méthanol par exemple), à une température de 40°C.

Les dérivés de formule (IX) peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules R_7 a les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle, BOC représente un radical tert-butoxycarbonyle.

Il est entendu pour l'homme de métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino afin d'éviter des réactions secondaires. Notamment, on opère selon les méthodes décrites par T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973). Les fonctions amino peuvent par exemple être protégées.

gées par des radicaux méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, t.butoxycarbonyle, allyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, chloracétyle, trityle, benzhydryle, benzyle, allyle, formyle, acétyle, benzyloxycarbonyle ou ses dérivés substitués
5 ou sous forme de carbamates de tert-butyle ou de méthyle puis régénérées au moyen d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le tétrahydrofur ou de carbamates de benzyle puis régénérées par hydrogénation après avoir mis en oeuvre le procédé selon l'invention.

Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques physiques (évaporation, extraction, distillation, chromatographie, cristallisation par exemple) ou chimiques (formation de sels par exemple).
10

Les énantiomères des composés de formule (I) contenant au moins un site asymétrique peuvent être obtenus par synthèse à partir des précurseurs chiraux ou par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur phase stationnaire chirale type (S,S) WHELCK-01[®], Chiralcel OJ[®] ou colonne chirale selon W. H. PIRKLE et coll., asymmetric synthesis, vol 1, Academic Press (1983).
15

Les composés de formule (I) sous forme de base libre peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique, par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.
20

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.
25

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés sont des anticonvulsivants et interfèrent avec la transmission glutamatergique et sont donc utiles pour traiter ou prévenir toutes les ischémies (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux tels que le stroke thromboembolique et hémorragique, un arrêt cardiaque, une hypotension artérielle, une intervention chirurgicale cardiaque, vasculaire ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère. Ils sont également utiles dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle soit périnatale ou consécutive à une noyade, une haute pression ou à des lésions cérébro-spinales. Ces composés peuvent également être utilisés pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER et autres démences, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies du motoneurone, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et de la maladie de PARKINSON. Ces composés peuvent aussi être utilisés vis-à-vis des manifestations épileptogènes (épilepsie) et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, des traumatismes liés à la dégénérescence de l'oreille interne (R. PUJOL et coll., Neuroreport, 3, 299-302 (1992) ou de la rétine (J.L. MONSINGER et coll., Exp. Neurol., 113, 10-17 (1991), du tinnitus, de l'anxiété (KEHNE et coll., Eur. J. Pharmacol., 193, 283 (1991)), de la dépression (TRULLAS et coll., Eur. J. Pharmacol., 185, 1 (1990)), de la schizophrénie (REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992)), du syndrome de TOURETTE, des encéphalopathies hépatiques, des troubles du sommeil, des désordres du déficit attentionnel, des troubles des conditions hormonales (excès de la sécrétion de HG ou HL, sécrétion de corticostérone), en tant qu'analgésiques (DICKENSON et coll., Neurosc. Letters, 121, 263 (1991)), antiinflammatoires (SLUTA et coll., Neurosci. Letters, 149, 99-102 (1993)) antianorexiques (SORRELS et coll., Brain Res., 572, 265 (1992)), antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ou d'autres substances agonistes du récepteur NMDA ou AMPA, ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies virales telles que les méningites et encéphalites virales, le SIDA (LIPTON et coll., Neuron, 7, 111 (1991)), la rage, la rougeole et le tétanos (BAGETTA et coll., Br. J. Pharmacol., 101, 776 (1990)). Ces composés sont aussi utiles pour la prévention, la tolérance et la dépendance des symptômes d'abstinence aux drogues, à l'alcool et de l'in-

hibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés, barbituriques, amphétamine et benzodiazépines. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement des déficits liés à des anomalies mitochondriales telles que la myopathie mitochondriale, le syndrome de LEBER, l'encéphalopathie de
5 WERNICKE, le syndrome de RETT, l'homocystéinémie, l'hyperprolinémie, l'hydroxybutirique-aminoacidurie, l'encéphalopathie saturnine (intoxication chronique au plomb) et la déficience en sulfite oxydase.

L'activité de ces produits comme anticonvulsivant a été déterminée chez la souris selon la méthode de l'électrochoc maximal. Des souris blanches CD1
10 sont traitées intraveineusement avec les composés à tester en milieu salin, 10 minutes avant d'être soumis à un choc électrique (75mA; durée 0,04 seconde) au moyen d'électrodes oculaires. Normalement ce choc produit une convulsion tonique chez la souris non traitée, caractérisée par une extension des membres. Si la convulsion tonique ne survient pas, l'animal est considéré
15 protégé. Dans ce test, les composés de formule (I) présentent une DE50 égale ou inférieure à 4 mg/kg.

L'activité de ces produits comme antiglutamate a été déterminée sur les convulsions induites par le glutamate selon une technique inspirée de celle de I. P. LAPIN, J. Neural. Transmission, 54, 229-238 (1982); l'injection du glutamate par voie intracérébroventriculaire étant effectuée selon une technique
20 inspirée de celle de R. CHERMAT et P. SIMON, J. Pharmacol. (Paris), 6, 489-492 (1975). Leur DE₅₀ est inférieure à 10 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL₅₀ est supérieure à 15 mg/kg par voie IV chez la souris.

25 Pour l'emploi médicinal, il peut être fait usage des composés de formule (I) tels quels ou à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

Sont particulièrement intéressants, les composés de formule (I) pour lesquels R₇ représente un radical trifluorométhoxy ou trifluorométhyle.

30 Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels R₁ représente un atome de soufre, R₂ représente un atome d'hydrogène, -R₃-R₄-R₅-R₆-

représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$,
5 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_7
représente un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, R_8 représente un
radical hydroxy, R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou
10 benzyle, R_{10} représente un radical alkyle, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{COOH}$ ou
 $-\text{CONH}_2$, alk représente un radical alkyle et alk' représente un radical alkyle,
leurs isomères, racémiques, énantiomères et leurs sels,.

Plus spécialement intéressants sont les composés de formule (I) suivants :

- 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benza-
15 zépine-7-ol,
- 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benza-
zépine,
- 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benza-
zépine,
- 20 - 7,7-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo-
[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 7-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo-[3,4,5-
ef][1,5]benzothiazépine,
- 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzo-
25 thiazépine,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhoxy-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]
benzodiazépine-5-one,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-
kj][1,4]benzodiazépine,

- 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 5 - 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 7-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 10 - 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine-7-ol,- 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 15 - 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazépine-5-one,
- 20 - 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazépine,
- 2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 5-carbamoyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 25 - 5,5-diméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-2H,4H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,

- 5-hydroxyméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine, leurs isomères, racémiques, énantiomères et leurs sels.

Encore plus particulièrement préférés sont les composés suivants :

- 5 - (R,S)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- (+)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- (-)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
10 - (R,S)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- (+)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
15 - (-)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine
et leurs sels.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1

- 20 On ajoute goutte à goutte en 10 minutes, à une température voisine de 20°C, 1,2 g de brome dilué dans 10 ml d'acide acétique à une solution de 1,7 g de thiocyanate de potassium et de 1,9 g de (R,S)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-5-ol dans 30 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à la même température, versé sur de
25 la glace, alcalinisé par une solution d'ammoniaque à 20% et extrait par trois fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 ml d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à 40°C. Le résidu (0,4 g) est chromato-

graphié sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le produit isolé est repris dans un mélange de 4 ml d'éther isopropylique et d'éther de pétrole (50-50 en volumes) et on obtient ainsi 0,15 g de (R,S)-2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine-7-ol sous
5 forme d'un solide crème fondant à 167°C [Analyse C₁₂H₁₁F₃N₂O₂S, % calculé C : 47,37, H : 3,64, F : 18,73, N : 9,21, O : 10,52, S : 10,54, % trouvé C : 47,6, H : 3,5, F : 18,4, N : 9,1, S : 10,6].

Le (R,S)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-5-ol peut être préparé de la manière suivante : 1,08 g de tournures de magnésium est
10 ajouté à une température voisine de 20°C à une solution de 3,6 g de (R,S)-1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-5-ol dans 30 ml de tétrahydrofuranne et 40 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à la même température versé dans de l'eau distillée et la masse gélatineuse formée, reprise par l'éther éthylique,
15 est filtrée puis lavée à trois reprises par 40 ml d'éther éthylique. Le filtrat jaune pâle ainsi obtenu est séché sur sulfate de magnésium, puis évaporé sous pression réduite à 50°C. On obtient ainsi 1,9 g de (R,S)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-5-ol sous la forme d'un solide crème fondant à 110°C.

20 Le (R,S)-1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-5-ol peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,7 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazépine-5-one dans 40 ml d'éthanol on ajoute par petites portions 0,7 g de borohydrure de sodium et laisse sous agitation pendant 2 heures à
25 une température voisine de 20°C. Après traitement habituel on obtient 3 g de (R,S)-1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-5-ol sous forme d'un solide beige fondant à 160°C.

- La 1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazépine-5-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 2,2 g de 5-oxo-1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-4-carboxylate d'éthyle dans 20 ml d'acide acétique on
- 5 ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique. On observe la formation d'un précipité blanc et le mélange réactionnel est maintenu 4 heures à reflux. On concentre à sec sous pression réduite, reprend l'huile jaune obtenue par 300 ml d'éther éthylique et lave par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, lavage à deux reprises par 50 ml d'eau distillée et par
- 10 une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,2 kPa) à 60°C. On obtient ainsi 1,58 g de 1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazépine-5-one sous forme d'un solide beige fondant à 96°C.
- 15 Le 5-oxo-1-(toluène-4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-4-carboxylate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : à 275 ml de toluène anhydre porté à reflux on ajoute, sous atmosphère d'argon, 9,97 g de *tert*-butylate de potassium, puis on introduit, goutte à goutte, une solution de 23 g de 2-[(3-éthoxycarbonylpropyl)-(toluène-4-
- 20 sulfonyl)amino]-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle dans 300 ml de toluène anhydre. L'addition terminée on poursuit le chauffage pendant une heure. Après refroidissement on ajoute 90 ml d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique, reprend à l'eau distillée et après décantation lave la phase organique par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de ma-
- 25 gnésium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (2,2 kPa) à 60°C. Le résidu obtenu est dissous dans 100 ml de cyclohexane bouillant et après refroidissement le précipité apparu est séparé par filtration et séché à 40°C sous pression réduite (70 Pa). On obtient ainsi 10,75 g de 5-oxo-1-(toluène-

4-sulfonyl)-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'une poudre beige fondant à 97°C.

- Le 2-[(3-éthoxycarbonylpropyl)-(toluène-4-sulfonyl)amino]-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : on chauffe
- 5 à 80°C, pendant 17 heures, un mélange de 5,5 g de 2-(toluène-4-sulfonyl)amino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle, 5,6 g de carbonate de potassium, 3,18 g de 4-bromobutyrate d'éthyle dans 30 ml de diméthylformamide. On concentre à sec sous pression réduite (2,2 kPa) à 60°C. L'huile brune obtenue est dissoute dans de l'acétate d'éthyle et la solution est lavée par de
- 10 l'eau distillée puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et ensuite concentrée à sec sous pression réduite (2,2 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 5,7 g de 2-[(3-éthoxycarbonylpropyl)-(toluène-4-sulfonyl)amino]-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle sous forme d'une huile jaune [RMN Spectre ^1H dans DMSO- d_6 , T=300K, δ en ppm
- 15 (300 Mhz) : 1,10 (3H, t, J=6Hz, CH_3), 1,30 (3H, t, J=6Hz, CH_3), 1,65 (2H, m, CH_2), 2,40 (5H, m, COCH_2 et PhCH_3), 3,45 et 3,70 (1H chacun, m, NCH_2), 4,00 (2H, q, J=6Hz, OCH_2), 4,25 (2H, q, J=6Hz, OCH_2), 7,05 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 7,40 (4H, s, 4 CH. tosyl), 7,65 (1H, dd, J= 8 et 2Hz, CH arom.), 7,70 (1H, d, J=2Hz, CH arom.)].
- 20 Le 2-(toluène-4-sulfonyl)amino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 17,5 g de 2-amino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle dans 70 ml de pyridine on ajoute sous agitation et à température voisine de 20°C 16,1 g de chlorure d'acide toluène-4-sulfonique. Après 24 heures d'agitation, on concentre à sec sous
- 25 pression réduite (2,2 kPa) à 60°C. L'huile brune obtenue est dissoute dans de l'acétate d'éthyle et la solution est lavée successivement par une solution d'acide chlorhydrique (2 N), par de l'eau distillée et par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,2 kPa) à 50°C. L'huile orange obtenue reprise

par l'éther de pétrole conduit à 27,8 g de 2-(toluène-4-sulfonyl)amino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle sous forme d'une poudre blanche fondant à 76°C.

Le 2-amino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : à 21 g de 2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle dans 150 ml de dichlorométhane sont ajoutés 55 ml d'acide trifluoroacétique. Après 4 heures à une température voisine de 20°C la solution noire obtenue est concentrée à sec. Le résidu est traité par une solution diluée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par de l'éther de pétrole. La phase organique est lavée par de l'eau distillée jusqu'à pH neutre, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,2 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 14 g de 2-amino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle sous forme d'huile brune [RMN Spectre ^1H dans DMSO- d_6 , T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 1,30 (3H, t, J=6Hz, CH_3), 4,30 (2H, q, J=6Hz, OCH_2), 6,85 (2H, s, NH_2), 6,87 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 7,30 (1H, dd, J=8 et 2Hz, CH arom.), 7,55 (1H, d, J=2Hz, CH arom.)].

Le 2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : sur une solution de 34,5 g de 4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 430 ml de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous argon à -78°C, on coule en 1 heure 200 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. On laisse remonter la température aux environs de -20°C et abandonne sous agitation 2,5 heures. De nouveau le milieu réactionnel est refroidi vers -78°C et on coule en une fois 75 ml de carbonate de diéthyle. Après 16 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 250 ml d'éther éthylique. Après décantation on extrait à nouveau la phase aqueuse par deux fois 200 ml d'éther éthylique. Les extraits organiques sont réunis, lavés à l'eau distillée et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium et concen-

trés à sec sous pression réduite. L'huile rouge obtenue est dissoute dans de l'éther de pétrole et la solution est filtrée sur gel de silice en lavant avec de l'éther de pétrole. Le filtrat concentré à sec livre une huile rouge qui cristallise. Après recristallisation dans 50 ml d'hexane, on obtient 21,5 g de 2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzoate d'éthyle sous forme d'un solide crème fondant à 82°C.

Le 4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle peut être préparé de la manière suivante : on coule, en 10 minutes et à 0°C, une solution de 47 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre sur une solution de 32,75 g de 4-trifluorométhoxyaniline dans 150 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est agité à 80°C pendant 3 heures, puis concentré à sec. On obtient un produit cristallisé blanc qui est redissous dans 300 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée trois fois par de l'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Par trituration dans l'éther de pétrole, filtration et séchage sous pression réduite (70 Pa) à 20°C, on obtient 35,5 g de 4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 110°C.

EXEMPLE 2

On opère comme dans l'exemple 1 mais à partir de 0,7 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 1 g de 7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine et de 1,46 g de thiocyanate de potassium dans 15 ml d'acide acétique. L'huile épaisse orange isolée est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (70-30 en volumes). On obtient une huile jaune que l'on dissout dans l'éther isopropylique auquel on ajoute 0,45 ml d'une solution d'isopropanol chlorhydrique (environ 5 N). Le précipité blanc formé est filtré puis séché sous vide (70 Pa) à une température de 40°C. On obtient ainsi 0,52 g de chlorhydrate de 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6-7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]ben-

zazépine sous forme d'un solide blanc fondant à 270°C (avec décomposition)
[Analyse C₁₂H₁₂ ClF₃N₂OS, % calculé C : 44,38, H : 3,72, Cl : 10,92,
F : 17,55, N : 8,63, O : 4,93, S : 9,87, % trouvé C : 44,3, H : 3,5, Cl : 10,9,
F : 17,7, N : 9,1].

- 5 La 7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine peut être prépa-
rée de la manière suivante : sur une solution de 2,3 g de 7-trifluorométhoxy-
2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 25 ml
de dichlorométhane sont ajoutés 5 ml d'acide trifluoroacétique. Après
10 1 heure à température voisine de 20°C la solution rouge obtenue est concen-
trée à sec sous pression réduite. Le résidu est traité par une solution diluée
d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par de l'éther éthylique. La phase
organique est lavée par de l'eau distillée puis par une solution saturée de
chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec
15 sous pression réduite (2,2 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 1,3 g d'huile brune
qui est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther
de pétrole et de dichlorométhane (70-30 en volumes). Après évaporation
sous pression réduite on isole 1,14 g de 7-trifluorométhoxy-2,3,4,5 -tétrahy-
dro-1H-[1]benzazépine sous forme d'un solide pâteux utilisé tel quel dans
l'étape suivante [RMN Spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm
20 (300 Mhz) : entre 1,50 et 1,70 (4H, m, 2 CH₂), 2,60 (2H, m, PhCH₂), 2,90 (2H,
m, NCH₂), 5,40 (1H, s, NH), entre 6,80 et 7,00 (3H, m, 3 CH arom.)].

- Le 7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-1-carboxylate de
tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution, mainte-
nue sous atmosphère d'argon à -78°C, de 5,54 g de 4-trifluorométhoxy-
25 phénylcarbamate de *tert*-butyle dans 60 ml de tétrahydrofuranne anhydre, on
ajoute en 1 heure 32 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le
pentane. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 2,5 heures à une
température voisine de -20°C. Il est de nouveau refroidi vers -78°C et on
coule, goutte à goutte en 15 minutes, 2,65 ml de 1-chloro-4-iodobutane. Le

mélange réactionnel est porté et maintenu à l'ébullition pendant 5 heures. Après refroidissement on ajoute 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec 200 ml au total d'éther éthylique. Les extraits organiques sont réunis, lavés à l'eau distillée et par
5 une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, puis concentrés à sec sous pression réduite. L'huile obtenue (6,65 g) est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (50-50 en volumes). On obtient ainsi 2,3 g de 7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-1-
10 carboxylate de *tert*-butyle sous la forme d'une huile jaune [RMN Spectre ^1H dans DMSO- d_6 , T=393K, δ en ppm (200 Mhz) : entre 1,65 et 1,90 (4H, m, 2 CH_2), 2,70 (2H, m, PhCH_2), 3,50 (2H, t, J=6Hz, NCH_2), entre 7,05 et 7,35 (3H, m, 3 CH arom.)].

EXEMPLE 3

15 On opère comme dans l'exemple 1, mais à partir de 2,38 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 3,2 g de 7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine et de 5 g de thiocyanate de potassium dans 35 ml d'acide acétique. L'huile jaune brun isolée est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On obtient une huile jaune, que l'on dissout
20 dans 15 ml d'éther isopropylique auxquels est additionné 1 ml d'une solution 1,94 N d'acide méthanesulfonique dans l'isopropanol. Le précipité blanc formé est filtré puis séché sous vide (70 Pa) à 50°C. On obtient ainsi 0,7 g de méthanesulfonate de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine sous forme d'un solide blanc fondant à 226°C
25 [Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, % calculé C : 42,38, H : 4,1, F : 15,2, N : 7,5, O : 13,3, S : 17,41, % trouvé C : 42,4, H : 3,9, F : 15,2, N : 7,5, S : 17,4].

La 7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine peut être préparée comme dans l'exemple 2, mais à partir de 5 g de 7-trifluorométhyl-2,3,4,5-

tétrahydro-1H-[1]benzazépine-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 50 ml de dichlorométhane et 5 ml d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi 3,3 g de 7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine sous forme d'une huile rouge utilisée telle quelle dans l'étape suivante [RMN Spectre ^1H dans
5 DMSO- d_6 , T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : entre 1,60 et 1,90 (4H, m, 2 CH_2), 2,75 (2H, t, J=6Hz, PhCH_2), 3,00 (2H, t, J=6Hz, NCH_2), 5,90 (1H, s large, NH), 6,90 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 7,28 (1H, dd, J=2 et 8Hz, CH arom.), 7,33 (1H, d, J=2Hz, CH arom.)].

Le 7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-1-carboxylate de
10 *tert*-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 2, mais à partir de 26,1 g de 4-trifluorométhylphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 300 ml de tétrahydrofur anhydre, 160 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium et 24 g de 1-chloro-4-iodobutane. On obtient 36 g d'une huile brune qui est chromatographiée sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et
15 de dichlorométhane (70-30 en volumes). On obtient ainsi 16,2 g de 7-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1]benzazépine-1-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'une huile verdâtre qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

EXEMPLE 4

20 A une solution de 1 g de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine dans 20 ml de dichlorométhane on ajoute, goutte à goutte, en 15 minutes et à une température voisine de 20°C, une solution de 1,55 g d'acide 3-chloroperbenzoïque (pureté 80%) dans 10 ml de dichlorométhane, et le mélange est ensuite agité pendant 24 heures à la
25 même température. On ajoute ensuite 100 ml d'une solution aqueuse 1 M d'hydrogénocarbonate de sodium et on agite 1 heure à la même température. Après séparation des deux phases, on extrait la phase aqueuse deux fois par 50 ml de dichlorométhane et les extraits organiques réunis sont séchés sur

sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu (1,4 g) est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 30 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre, en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le produit obtenu (300 mg) est dissous dans 35 ml d'éthanol absolu, auxquels on additionne 69 µl d'acide méthanesulfonique. Après agitation pendant 1 heure à une température voisine de 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans l'isopropanol, séparé par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'éther isopropylique et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 0,21 g de méthanesulfonate de 7,7-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo-[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine, sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₆S₃, % calculé C : 33,17, H : 3,02, F : 13,12, N : 6,45, O : 22,10, S : 22,14, % trouvé C : 33,20, H : 2,71, F : 12,7, N : 6,30, S : 22,1].

EXEMPLE 5

A une solution de 1 g de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine dans 30 ml de dichlorométhane on ajoute, goutte à goutte, en 15 minutes et à une température voisine de 0°C, une solution de 770 mg d'acide 3-chloroperbenzoïque (pureté 80%) dans 5 ml de dichlorométhane et le mélange est ensuite agité pendant 1 heure à la même température. On ajoute ensuite 35 ml d'une solution aqueuse 1 M d'hydrogénocarbonate de sodium et on agite 1 heure à 20°C. Après séparation des deux phases, on extrait la phase aqueuse par 15 ml de dichlorométhane et les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans 20 ml d'éther isopropylique, séparé par filtration, lavé avec de l'éther isopropylique et séché sous pression réduite. Le produit obtenu (716 mg) est dissous dans 70 ml d'éthanol absolu et la solution est fil-

trée, puis additionnée de 160 µl d'acide méthanesulfonique. Après agitation pendant 1 heure à une température voisine de 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'isopropanol, séparé par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'éther isopropylique et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 0,70 g de méthanesulfonate de 7-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo-[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine sous forme d'un solide crème fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S₃, % calculé C : 34,45, H : 3,13, F : 13,62, N : 6,69, O : 19,12, S : 22,99, % trouvé C : 34,44, H : 2,86, F : 13,37, N : 6,68, S : 22,8].

EXEMPLE 6

On opère comme à l'exemple 1, mais à partir de 0,4 ml de brome dans 5 ml d'acide acétique, 2 g de 8-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro[1,5]benzothiazépine et 1,71 g de thiocyanate de potassium dans 24 ml d'acide acétique. Le produit brut obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 40 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes). On dissout 0,5 g du produit obtenu (sur 1,5 g obtenu au total) dans 80 ml d'éthanol auxquels on ajoute 0,117 ml d'acide méthanesulfonique. Après 16 heures d'agitation à 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans 20 ml d'éther isopropylique, séparé par filtration, lavé avec de l'éther isopropylique et séché sous pression réduite (2 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 0,56 g de méthanesulfonate de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine, sous forme d'un solide beige fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃, % calculé C : 35,82, H : 3,26, F : 14,16, N : 6,96, O : 15,9, S : 23,9, % trouvé C : 35,8, H : 3,0, F : 14,3, N : 7,00, S : 23,8].

La 8-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : à 21,4 ml d'une solution environ 0,5 M de tétrahydroaluminate de lithium dans le tétrahydrofuranne, maintenue sous argon à 5°C, on ajoute goutte à goutte en 15 minutes, une solution de 2,5 g
5 8-trifluorométhoxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzothiazépine-4-one dans 25 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité ensuite 2 heures à 20°C et on ajoute successivement 500 ml d'eau distillée, 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite trois fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les
10 extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2kPa). On obtient ainsi 2 g de 8-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine sous forme d'une huile jaune [Spectre ^1H dans DMSO- d_6 , T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 1,95 (2H, m, CH_2); 3,00 (2H, m, SCH_2); 3,30 (2H, m, NCH_2); 5,90 (1H, m, NH);
15 6,85 (1H, d, J=8Hz, CH arom.); 7,00 (1H, d, J=8Hz, CH arom.); 7,12 (1H, s, CH arom.)].

La 8-trifluorométhoxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzothiazépine-4-one peut être préparée de la manière suivante : à une suspension de 11,5 g de 2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole dans 115 ml d'eau distillée, on ajoute 70 g de
20 potasse en pastilles par portions d'environ 10 g. Le mélange est ensuite agité pendant 16 heures au reflux. Après refroidissement vers 20°C, on ajoute 16,4 g de 3-bromopropionate d'éthyle puis 30 ml d'eau distillée et le milieu est agité pendant 16 heures à la même température. Le mélange est ensuite acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré à une température
25 voisine de 5°C, extrait trois fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés 3 fois avec de l'eau distillée, séchés sur sulfate de magnésium, et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit brut obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 250 g de gel de silice 20-45 μm contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre,

en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (75-25 en volumes). On obtient ainsi 2,5 g d'un solide blanc qui est remis en suspension dans de l'éther isopropylique, séparé par filtration, lavé avec de l'éther isopropylique et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 1,6 g
5 8-trifluorométhoxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzothiazépine-4-one sous forme d'un solide blanc fondant à 188°C.

Le 2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole peut être obtenu par la méthode décrite par L.M. YAGUPOL'SKII et coll., Zh. Obshch. Khim., 33 (7), 2301 (1963).

10 EXEMPLE 7

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,2 g de brome dans 2 ml d'acide acétique, 2,5 g de 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-1H,2H-[1,4]benzodiazépine-3-one et 1,6 g de thiocyanate de potassium dans 25 ml d'acide acétique. Le produit obtenu est chromatographié sous pression
15 d'azote (150 kPa) sur 75 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On dissout 0,6 g du produit obtenu (sur 2,25 g obtenus au total) dans 45 ml d'éthanol, auxquels on ajoute 0,1 ml d'acide méthanesulfonique. Après 3 heures d'agitation à 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite
20 (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éther éthylique, séparé par filtration, lavé avec de l'éther éthylique et séché sous pression réduite (2 kPa) à 20°C. On obtient ainsi 0,74 g de méthanesulfonate de 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhoxy-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-k][1,4]benzodiazépine-5-one sous forme d'un solide crème fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₉H₁₈F₃N₃O₅S₂, % calculé C : 46,62, H : 3,71, F : 11,64, N : 8,58, O : 16,34, S : 13,10, % trouvé C : 46,5, H : 3,4, F : 11,3, N : 8,5, S : 12,6].
25

EXEMPLE 8

- On opère comme à l'exemple 1 mais en utilisant 4,15 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 8,3 g de 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1,4]benzodiazépine dans 120 ml d'acide acétique et 10 g de thiocyanate de potassium. On obtient 2,7 g d'une huile brune qui est chromatographiée successivement sur du gel de silice puis sur de l'alumine neutre désactivée avec 10% d'eau, en éluant dans les deux cas avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes). On dissout le produit obtenu (0,68 g) dans 45 ml d'éthanol, auxquels on ajoute 0,23 ml d'acide méthanesulfonique.
- Après 2 heures d'agitation à 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éthanol, séparé par filtration, lavé avec de l'éthanol puis de l'éther éthylique et séché sous pression réduite (2 kPa) à 20°C. On obtient 0,32 g de diméthanesulfonate de 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-k][1,4]benzodiazépine sous forme d'un solide beige fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₂₀H₂₄F₃N₃O₇S₃, % calculé C : 42,02, H : 4,23, F : 9,97, N : 7,35, O : 19,59, S : 16,83, % trouvé C : 41,2, H : 4,2, F : 9,3, N : 7,2, S : 16,5].

- La 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-[1,4]benzodiazépine peut être préparée comme à l'exemple 6, mais en utilisant 95 ml de solution (environ 0,35 M) de tétrahydroaluminate de lithium dans le tétrahydrofurane et de 6 g de 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazépine-2-one dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre. On obtient 4,8 g de 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,4-benzodiazépine sous forme d'une huile incolore [RMN Spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 2,75 (2H, m, NCH₂); 3,00 (2H, m, NCH₂); 3,58 (2H, s, CH₂); 3,63 (2H, s, CH₂); 5,65 (1H, t, J=2Hz, NH); 6,80 (1H, d, J=2Hz, CH); 6,90 (1H, d, J=8Hz, CH); 7,00 (1H, dd, J=8 et 2Hz, CH); 7,30 (5H, m, 5 CH aryl)].

La 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazépine-2-one et la 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-1H,2H-[1,4]benzodiazépine-3-one peuvent être préparées de la manière suivante : à une solution, maintenue à une température voisine de 20°C, de 15,1 g de 2-benzylaminométhyl-
5 4-trifluorométhoxyaniline dans 350 ml d'éther éthylique, on ajoute 16,5 g de chlorure de chloroacétyle puis 350 ml de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à la même température. L'insoluble est ensuite éliminé par filtration et la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée
10 à sec sous vide (2kPa). Le résidu d'évaporation est mis en solution dans 300 ml d'un mélange tétrahydrofuranne/alcool isopropylique (50/50 en volumes) auxquels on ajoute 17,6 g de *tert*-butoxyde de potassium et on agite 1 heure à une température voisine de 20°C. Après acidification avec 12 ml d'acide acétique et dilution avec 350 ml d'eau distillée, on extrait deux fois
15 avec 100 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous vide (2 kPa). L'huile obtenue est reprise par 50 ml d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) où un solide cristallise. Celui est séparé par filtration, lavé avec 10 ml de ce même mélange et fournit 6,04 g
20 de 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazépine-2-one sous forme d'un solide blanc fondant à 178°C. Le filtrat est concentré à sec sous vide (2 kPa) et le résidu est chromatographié sur 160 g de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (50 / 50 en volumes). On obtient ainsi
25 5,72 g de 4-benzyl-7-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-1H,2H-[1,4]benzodiazépine-3-one sous forme d'un solide blanc fondant à 124°C.

La 2-benzylaminométhyl-4-trifluorométhoxyaniline peut être préparée de la manière suivante : à 97 ml d'une solution 1 M de tétrahydroaluminate de lithium dans le tétrahydrofuranne, maintenus sous argon vers 20°C, on ajoute

100 ml de 1,4-dioxane anhydre, puis goutte à goutte une solution de 15 g de N-benzyl-2-amino-5-trifluorométhoxybenzamide dans 70 ml de 1,4-dioxane anhydre et le mélange est agité pendant 24 heures à reflux. Après hydrolyse, vers 5°C, par addition lente de 20 ml d'eau distillée, l'insoluble apparu est
5 séparé par filtration, lavé avec de l'eau distillée puis avec de l'acétate d'éthyle et éliminé. Le filtrat est décanté et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 150 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 3,5 cm de
10 diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75-25 en volumes). On obtient ainsi 7,39 g de 2-benzylaminométhyl-4-trifluorométhoxyaniline, sous forme d'une huile incolore [RMN Spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 2,65 (1H, s, NH), 3,65 (2H, s, NCH₂), 3,72 (2H, s, NCH₂), 5,40 (2H, s, NH₂), 6,70 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 6,98 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 7,04 (1H, s, CH arom.), entre 7,20 et
15 7,50 (5H, m, 5CH aromatiques)].

Le N-benzyl-2-amino-5-trifluorométhoxybenzamide peut être préparé de la manière suivante : une solution de 5 g de N-benzyl-2-*tert*-butoxycarbonyl-amino-5-trifluorométhoxybenzamide dans 25 ml d'acide trifluoroacétique est
20 conservée pendant 16 heures à une température voisine de 20°C, puis concentrée à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est dissous dans de l'acétate d'éthyle et la solution est lavée successivement avec deux fois 15 ml d'eau distillée et 15 ml de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis concentrée à sec sous pression ré-
25 duite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans du pentane, séparé par filtration et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 3,55 g de N-benzyl-2-amino-5-trifluorométhoxybenzamide sous forme d'un solide crème fondant à 143°C.

Le N-benzyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution, maintenue sous atmosphère d'argon à -10°C, de 20 g d'acide 2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzoïque, 16,9 g de 1-hydroxybenzotriazole et 6,8 g de benzylamine dans 400 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 12,9 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange est agité pendant 2 heures à la même température puis pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Après refroidissement à 0°C, l'insoluble est séparé par filtration, lavé avec de l'acétate d'éthyle et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est dissous dans 60 ml d'acétate d'éthyle et la solution est lavée deux fois par 25 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est remis en suspension dans un mélange d'éther de pétrole et de pentane (50-50 en volumes), séparé par filtration, lavé avec le mélange d'éther de pétrole et de pentane et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 21,7 g de N-benzyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzamide sous forme d'un solide crème fondant à 144°C.

L'acide 2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzoïque peut être préparé de la manière suivante : à une solution, maintenue à -70°C sous atmosphère d'argon, de 29 g de 4-trifluorométhoxy-phénylcarbamate de *tert*-butyle dans 300 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 1 heure, 168 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. Le mélange est agité pendant 3 heures 30 minutes à -20°C, refroidi de nouveau vers -70°C et un excès de dioxyde de carbone solide séché sur tétrahydrofurane anhydre est ajouté par petites quantités. Le mélange est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 500 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite deux fois par 200 ml d'acétate

d'éthyle et les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans un mélange d'éther de pétrole et de pentane (50-50 en volumes), séparé par filtration, lavé avec du pentane et séché sous
5 pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 31,7 g d'acide 2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhoxybenzoïque sous forme d'un solide crème fondant entre 204 et 208°C.

EXEMPLE 9

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,5 g de brome dans 5 ml
10 d'acide acétique, 2,34 g de 7-trifluorométhoxy-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine, 2,5 g de thiocyanate de potassium et 20 ml d'acide acétique. Le produit obtenu (3,42 g) est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 80 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle
15 et de cyclohexane (50-50 en volumes). Le produit obtenu est concrété par trituration dans 5 ml d'éther de pétrole, séparé par filtration et séché sous pression réduite (2 kPa). On dissout le produit obtenu (0,66 g) dans 30 ml d'éthanol, auxquels on ajoute 0,15 ml d'acide méthanesulfonique. Après 16 heures d'agitation à 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression
20 réduite (2 kPa). Le produit obtenu est recristallisé dans 10 ml d'un mélange d'éthanol et d'éther isopropylique (75-25 en volumes). On obtient ainsi 0,28 g de méthanesulfonate de 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide jaune fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃, % calculé
25 C : 35,82, H : 3,26, F : 14,16, N : 6,96, O : 15,9, S : 23,9, % trouvé C : 35,6, H : 3,0, F : 14,1, N : 6,9, S : 23,7].

La 7-trifluorométhoxy-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 6, mais à partir

de 3,4 g 7-trifluorométhoxy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazépine-2-one dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre, de 15,5 ml d'une solution 1 M de tétrahydroaluminate de lithium dans le tétrahydrofurane et 15 ml de 1,4-dioxane anhydre. On obtient ainsi 2,34 g de 7-trifluorométhoxy-1,2,3,5-tétrahydro-
5 [4,1]benzothiazépine sous forme d'une huile jaunâtre [RMN Spectre ^1H dans DMSO- d_6 , T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 2,80 (2H, m, SCH_2), 3,25 (2H, m, NCH_2), 3,75 (2H, s, SCH_2 -aryl), 5,60 (1H, t, J=5Hz, NH), 7,05 (2H, m, 2 CH arom.), 7,20 (1H, s, CH arom.)].

La 7-trifluorométhoxy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazépine-2-one peut être
10 préparée de la manière suivante : à une solution, maintenue à -70°C sous atmosphère d'argon, de 10,3 g de 2-méthyl-4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 150 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 1 heure, 47 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. Le mélange est agité pendant 2 heures à -20°C , refroidi
15 vers -70°C , additionné de 1,1 g de soufre, puis agité pendant 1 heure à -20°C . Le mélange est refroidi vers -70°C , additionné de 5,4 g de bromoacétate de méthyle, puis agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C . Après hydrolyse par 50 ml d'eau distillée, on extrait par trois fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de
20 magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est dissous dans 50 ml de dichlorométhane puis sont ajoutés 15 ml d'acide trifluoroacétique. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C , le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est dissous dans 40 ml d'acétate d'éthyle et la solution est
25 lavée par 40 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éther isopropylique, séparé par filtration, lavé avec le même solvant et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 3,45 g

de 7-trifluorométhoxy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazépine-2-one sous forme d'un solide crème fondant à 190°C.

Le 2-méthyl-4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution, maintenue à -70°C sous atmosphère d'argon, de 20 g de 4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 250 ml de tétrahydrofur anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 1 heure, 106 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. Le mélange est agité pendant 4 heures à -20°C, refroidi vers -70°C, additionné de 10,3 g de iodométhane, puis agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Après hydrolyse par 100 ml d'eau distillée, on extrait par trois fois 60 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éther de pétrole, séparé par filtration, lavé avec le même solvant et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 15,1 g de 2-méthyl-4-trifluorométhoxyphénylcarbamate de *tert*-butyle sous forme d'un solide orange clair fondant à 98°C.

EXEMPLE 10

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,6 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 2,3 g de 7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine, 2,1 g de thiocyanate de potassium et 30 ml d'acide acétique. Après recristallisation dans l'éthanol absolu on obtient 1,15 g de méthanesulfonate de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine, sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₃S₃, % calculé C : 37,3, H : 3,39, F : 14,75, N : 7,25, O : 12,42, S : 24,89, % trouvé C : 37,2, H : 3,2, F : 14,4, N : 7,2, S : 24,6].

La 7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 6, mais à partir de

3,6 g de 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazépine-2-one dans 50 ml de tétrahydrofuranne anhydre et 50 ml de 1,4-dioxane anhydre et de 17,5 ml d'une solution 1 M de tétrahydroaluminate de lithium dans le tétrahydrofuranne. On obtient ainsi 2,4 g de 7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-
5 [4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide beige fondant à 94°C.

La 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazépine-2-one peut être préparée de la manière suivante : on agite pendant 3 heures 30 minutes, à une température voisine de 20°C, un mélange de 14,3 g de (2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acétate de méthyle dans
10 50 ml de dichlorométhane et de 15 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) et le produit obtenu est dissous dans 40 ml de N,N-diméthylformamide et porté au reflux pendant 3 heures. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est dissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle et la solution est
15 lavée par deux fois 100 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éther isopropylique, séparé par filtration, lavé avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes) et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient 3,7 g de 7-trifluorométhyl-1,5-
20 dihydro-3H-[4,1]benzothiazépine-2-one sous forme d'un solide beige fondant à 239°C.

Le (2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acétate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution, maintenue à -70°C sous atmosphère d'argon, de 13,7 g de 2-méthyl-4-trifluorométhyl-
25 phénylcarbamate de *tert*-butyle dans 180 ml de tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 1 heure 15 minutes, 67 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. Le mélange est agité pendant 3 heures à -20°C, refroidi vers -70°C, additionné de 1,6 g de soufre, puis agité pendant 1 heure à -20°C. Le mélange est refroidi vers -40°C, additionné de 7,6 g

de bromoacétate de méthyle, puis agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Après hydrolyse par 300 ml d'eau distillée, on extrait deux fois par 160 ml au total d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est dissous dans de l'éther de pétrole et la solution est filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient 14,3 g de (2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhylbenzylsulfanyl) acétate de méthyle sous forme d'un solide jaune fondant à 54°C [RMN Spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 Mhz) : 1,45 (9H, s, (CH₃)₃), 3,25 (2H, s, SCH₂CO), 3,60 (3H, s, O CH₃), 4,00 (2H, s, SCH₂-aryl), 7,60 (2H, m, 2 CH arom.), 7,85 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 8,85 (1H, s, NH)].

Le (2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acétate de méthyle peut également être préparé par la méthode suivante : sur une suspension de 5,2 g d'hydruure de sodium (80% en dispersion dans l'huile de vaseline) dans 59 ml de diméthylformamide, refroidie à 0°C et maintenue sous atmosphère d'azote, on coule 14 g de thioglycolate de méthyle et on agite ensuite 1 heure 30 mn à une température voisine de 20°C. On coule ensuite une solution de 37,8 g de 2-bromométhyl-4-trifluorométhyl phénylcarbamate de *tert*-butyle dans 30 ml de diméthylformamide et on agite ainsi 16 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous vide (2 kPa) et la pâte obtenue est reprise avec 200 ml d'eau distillée et extraite trois fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous vide (2 kPa). L'huile (32,6 g) est chromatographiée sur 360 g de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre, en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes). On obtient ainsi 15,2 g de (2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acétate de méthyle, sous forme d'un solide jaune fondant à 54°C.

- Le 2-méthyl-4-trifluorométhylphénylcarbamate de *tert*-butyle est préparé de la manière suivante : à une solution, maintenue à -70°C sous atmosphère d'argon, de 30 g de 4-trifluorométhylphénylcarbamate de *tert*-butyle dans 390 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 1 heure,
- 5 154 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. Le mélange est agité pendant 4 heures à -20°C, refroidi vers -70°C, additionné de 16,4 g de iodométhane, puis agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Après hydrolyse par 300 ml d'eau distillée, on extrait par deux fois
- 10 160 ml au total d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éther de pétrole, séparé par filtration, lavé avec le même solvant et séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 20,5 g de 2-méthyl-4-trifluorométhylphénylcarbamate de *tert*-butyle sous forme d'un solide beige fondant à 101°C.
- 15 Le 2-bromométhyl-4-trifluorométhyl phénylcarbamate de *tert*-butyle peut être préparé de la manière suivante : on porte à ébullition un mélange de 40 g de 2-méthyl-4-trifluorométhyl phénylcarbamate de *tert*-butyle, 26 g de N-bromosuccinimide et 1,5 g de peroxyde de benzoyle dans 290 ml de tétrachlorure de carbone et on illumine avec une lampe Mazdasol de 100 W pendant
- 20 4 heures...Le succinimide formé est éliminé par filtration et le filtrat est successivement lavé par 500 ml d'eau distillée, 200 ml de solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis 200 ml d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous vide (2 kPa). L'huile est reprise avec de l'éther de pétrole et les cristaux obtenus sont séparés par filtration.
- 25 On obtient ainsi 37,9 g de 2-bromométhyl-4-trifluorométhyl phénylcarbamate de *tert*-butyle sous forme d'un solide blanc fondant à 98°C.

EXEMPLE 11

On opère comme à l'exemple 4 mais à partir de 6,35 g de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine et de 15,1 g d'acide 3-chloroperbenzoïque (pureté 80%) dans 130 ml de dichlorométhane. On obtient ainsi 4,12 g de méthanesulfonate de 6,6-dioxyde de
5 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'une poudre blanche fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S₃, % calculé C : 34,45, H : 3,13, F : 13,62, N : 6,69, S : 22,99, % trouvé C : 34,46, H : 2,94, F : 13,17, N : 6,71, S : 23,11].

10 EXEMPLE 12

On opère comme à l'exemple 5 mais à partir de 230 mg de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine et de 198 mg d'acide 3-chloroperbenzoïque (pureté 80%) dans 8 ml de dichlorométhane. On obtient ainsi 210 mg de méthanesulfonate de (R,S)
15 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'une poudre blanche fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃, % calculé C : 35,82, H : 3,26, F : 14,16, N : 6,96, S : 23,9, % trouvé C : 36,2, H : 2,9, F : 13,9, N : 7,0, S : 23,5].

20 EXEMPLE 13

On dissout 400 mg de (R,S) 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine dans 160 ml de dichlorométhane et on injecte sur 700 g de phase stationnaire chirale type (S,S) WHELCK-01® contenus dans une colonne de 60 mm de diamètre et de
25 400 mm de longueur, en éluant avec un mélange dichlorométhane/n-heptane/méthanol (50/50/2 en volumes) avec un débit de 70 ml/mn. On obtient 200 mg de (+) 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine ($[\alpha]_D^{20} = +27,7^\circ \pm 1^\circ$ c=0,2% méthanol) et

200 mg de (-)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine ($[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ \pm 1^\circ$ c=0,2% méthanol).

On dissout 200 mg de (+) 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine dans 30 ml d'éthanol avec
5 70 mg d'acide méthanesulfonique et on agite 16 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite concentré à sec sous vide (2 kPa) et la laque incolore est reprise avec 10 ml d'acétone. Le solide est séparé par filtration, lavé avec 2 fois 2 ml d'acétone. On obtient 240 mg de méthanesulfonate de (+) 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant à
10 230°C (fusion collante) [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃ % calculé C : 35,82, H : 3,26, F : 14,16, N : 6,96, S : 23,9, % trouvé C : 35,51, H : 2,78, F : 14,26, N : 6,75, S : 23,95; $[\alpha]_D^{20} = +73,1^\circ \pm 1,1^\circ$ c=0,5% méthanol]

On dissout 200 mg de (-) 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine dans 30 ml d'éthanol avec
15 70 mg d'acide méthanesulfonique et on agite 16 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite concentré à sec sous vide (2 kPa) et la laque incolore est reprise avec 10 ml d'acétone. Le solide est séparé par filtration, lavé avec 2 fois 2 ml d'acétone, et on obtient 230 mg de méthanesulfonate de (-) 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant à
20 235°C (fusion collante) [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃ % calculé C : 35,82, H : 3,26, F : 14,16, N : 6,96, S : 23,9, % trouvé C : 35,70, H : 3,14, F : 13,30, N : 6,91, S : 24,23; $[\alpha]_D^{20} = -74,2^\circ \pm 1,2^\circ$ c=0,5% dans le méthanol].

25 EXEMPLE 14

A une solution, sous argon et refroidie à 0°C, de 1,2 g de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,92 g d'acide 3-chloroperbenzoïque (pureté

80%). Le mélange est agité pendant 1 heure 30 minutes à la même température. Après chromatographie en éluant avec de l'acétate d'éthyle et traitement par de l'acide méthanesulfonique, on obtient 0,88 g de méthanesulfonate de 7-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃, % calculé C : 35,82, H : 3,26, F : 14,16, N : 6,96, O : 15,9, S : 23,9, % trouvé C : 35,7, H : 3,3, F : 13,8, N : 6,9, S : 24,0].

EXEMPLE 15

10 On opère comme à l'exemple 4 mais à partir de 1 g de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine et de 2,2 g d'acide 3-chloroperbenzoïque (pureté 80%) dans 20 ml de dichlorométhane. On obtient ainsi 789 mg de méthanesulfonate de 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine sous
15 forme d'une poudre blanche fondant à une température supérieure à 260°C. [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S₃, % calculé C : 34,45, H : 3,13, F : 13,62, N : 6,69, S : 22,99, % trouvé C : 34,16, H : 3,17, F : 13,56, N : 6,75, S : 23,23].

EXEMPLE 16

20 On opère comme à l'exemple 1 mais en utilisant 6,3 g de brome dans 20 ml d'acide acétique, 9 g de trifluoroacétate de 8-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine, 8,3 g de thiocyanate de potassium et 90 ml d'acide acétique. Le produit obtenu (6,96 g) est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 90 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et
25 de cyclohexane (50-50 en volumes). On dissout 4,4 g du produit obtenu (sur 5,7 g obtenus au total) dans 80 ml d'éthanol, auxquels on ajoute 1,5 ml d'acide méthanesulfonique. On obtient ainsi 5 g de méthanesulfonate de

2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₃S₃, % calculé C : 37,3, H : 3,39, F : 14,75, N : 7,25, O : 12,42, S : 24,89, % trouvé C : 37,4, H : 3,0, F : 14,7, N : 7,3, S : 25,3].

Le trifluoroacétate de 8-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 13 g de 8-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine-5-carboxylate de *tert*-butyle dans 30 ml de dichlorométhane on ajoute une solution 15 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est dissous dans 60 ml d'acétate d'éthyle et la solution est lavée par 100 ml d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu (16,6 g) est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 160 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75-25 en volumes). Le produit obtenu est mis en suspension dans de l'éther de pétrole et séparé par filtration. On obtient 9 g de trifluoroacétate de 8-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine sous forme d'un solide orangé fondant à 60°C.

La 8-trifluorométhyl-2,3,4,5-tétrahydro-[1,5]benzothiazépine-5-carboxylate de *tert*-butyle peut être préparée de la manière suivante : à une solution, maintenue à -70°C sous argon, de 20 g de 4-trifluorométhyl-phénylcarbamate de *tert*-butyle dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte en 1 heure, 102 ml d'une solution 1,5 M de *tert*-butyllithium dans le pentane. Le mélange est agité pendant 4 heures à -20°C, refroidi vers -60°C, additionné de 2,5 g de soufre, puis agité pendant 45 minutes à -20°C. Le mélange est refroidi vers -60°C, additionné de 15,6 g de 1-chloro-3-iodopropane, puis agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C,

chauffé pendant 7 heures au reflux, puis à une température voisine de 20°C pendant 48 heures. Le mélange est hydrolysé avec 200 ml d'eau distillée et extrait deux fois avec 180 ml au total d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2kPa). Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 450 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 6 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi 13 g de 8-trifluorométhyl-[1,5]benzothiazépine-5-carboxylate de *tert*-butyle sous forme d'une huile jaune pâle [RMN Spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 1,50 (9H, s, (CH₃)₃), 1,95 (2H, m, CH₂), 3,05 (2H, t, J=6Hz, SCH₂), 3,70 (2H, t, J=6Hz, CH₂Cl), 7,60 (1H, dd, J=8 et 2 Hz, CH arom.), 7,75 (1H, d, J=2Hz, CH arom.), 7,85 (1H, d, J=8Hz, CH arom.), 8,60 (1H, s, NHCO)].

15 EXEMPLE 17

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 0,660 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 1 g de (R,S)-3-méthyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine, 0,864 g de thiocyanate de potassium et 15 ml d'acide acétique. Avant alcalinisation à l'ammoniaque, l'insoluble est éliminé par filtration, rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 40 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes). On dissout le produit obtenu (730 mg) dans 10 ml d'éthanol, auxquels on ajoute 0,277 g d'acide méthanesulfonique. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est trituré dans de l'acétone, filtré, rincé avec de l'acétone puis de l'éther isopropylique et séché 16 heures à l'air sous hotte ventilée. On obtient ainsi 0,834 g de méthanesulfonate de (R,S)-2-imino-5-

méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse C₁₃H₁₅F₃N₂O₃S₃, % calculé C : 38,99, H : 3,78, F : 14,23, N : 7,00, O : 11,99, S : 24,02, % trouvé C : 39,05, H : 3,45, F : 13,94, N : 7,03, S : 24,37].

On dissout 425 mg de méthanesulfonate de (R,S)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine dans un mélange de 25 ml d'éthanol, 0,5 ml de triéthylamine, et 200 ml de n-heptane et on injecte sur 700 g de phase stationnaire CHIRALCEL OJ (20 µm) contenus dans une colonne de 60 mm de diamètre et de 400 mm de longueur, en éluant avec un mélange de n-heptane/ isopropanol/ triéthylamine (90/10/0,1 en volumes) avec un débit de 90 ml/mn. On obtient 150 mg de (+)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide beige fondant à 102°C $[(\alpha)_D^{20} = +105,8^\circ \pm 1,7^\circ c=0,5\% \text{ méthanol}]$; Analyse C₁₂H₁₁F₃N₂S₂, % calculé C : 47,36, H : 3,64, F : 18,73, N : 9,20, S : 21,07, % trouvé C : 47,59, H : 3,24, F : 18,44, N : 8,99, S : 20,92] et 150 mg de (-)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide beige fondant à 102°C $[(\alpha)_D^{20} = -103,1^\circ \pm 1,6^\circ c=0,5\% \text{ méthanol}]$; Analyse C₁₂H₁₁F₃N₂S₂, % calculé C : 47,36, H : 3,64, F : 18,73, N : 9,20, S : 21,07, % trouvé C : 47,64, H : 3,24, F : 18,37, N : 8,97, S : 20,93].

La (R,S)-3-méthyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 4,5 g de (R,S)-3-méthyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépin-2-one dans 120 ml de toluène on ajoute goutte à goutte 16,5 ml d'une solution 2 M du complexe borane-diméthylsulfure dans le toluène et le tout est porté 1 heure 30 minutes au reflux. Après retour vers 20°C, le milieu est repris et agité 15 minutes avec une solution saturée de sodium hydrogénocarbonate puis extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis

sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 55 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 2,36 g de (R,S)-3-méthyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine sous forme d'une huile incolore qui cristallise sous forme de cristaux blancs fondant à 62°C.

La (R,S)-3-méthyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépin-2-one peut être préparée de la manière suivante : une solution de 13,6 g de (R,S)-2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) propionate de méthyle, de 2 g d'acide toluènesulfonique-4 et de 200 ml de toluène est portée 48 heures au reflux. Après retour à une température voisine de 20°C, on ajoute une solution aqueuse saturée en sodium hydrogénocarbonate et on extrait deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 150 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) puis d'acétate d'éthyle pur. On obtient ainsi 4,5 g de (R,S)-3-méthyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépin-2-one sous forme d'un solide beige fondant à 220°C.

Le (R,S)-2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) propionate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 17,3 g de (R,S)-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) propionate de méthyle et de 200 ml de dichlorométhane, on ajoute en une fois 20 g d'acide trifluoroacétique et on agite le tout 16 heures à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite (2 kPa) le résidu d'évaporation est repris avec de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse

saturée en sodium hydrogénocarbonate. On réextrait une fois la phase alcaline avec de l'acétate d'éthyle et les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 13,6 g de (R,S)-2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzyl-sulfanyl) propionate de méthyle sous forme d'une huile brune qui est utilisée telle quelle.

Le (R,S)-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) propionate de méthyle peut être préparé comme à l'exemple 10 mais à partir de 15 g de 2-méthyl-4-trifluorométhyl-phénylcarbamate de *tert*-butyle dans 210 ml de tétrahydrofurane anhydre, 91 ml de solution de *tert*-butyllithium 1,5 M dans le pentane, 1,75 g de soufre et 11 g de (R,S)-2-bromo propionate de méthyle. On obtient ainsi 17,3 g de (R,S)-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) propionate de méthyle sous forme d'une huile jaune limpide qui est utilisée telle quelle.

EXEMPLE 18

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 0,76 g de brome dans 6 ml d'acide acétique, 1,3 g de (R,S)-3-carbamoyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine, 0,912 g de thiocyanate de potassium et 11 ml d'acide acétique. Avant alcalinisation à l'ammoniaque, l'insoluble est éliminé par filtration, rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 30 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (90-10 en volumes). Le produit obtenu (560 mg) est recristallisé dans 5 ml d'acétonitrile et on isole ainsi 390 mg de (R,S)-5-carbamoyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant vers 114°C [Analyse C₁₂H₁₀F₃N₃OS₂, % calculé C : 43,43, H : 3,02,

F : 17,1, N : 12,61, O : 4,80, S : 19,24, % trouvé C : 42,83, H : 2,79, F : 16,68, N : 12,3, S : 19,01].

La (R,S)-3-carbamoyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : on dissout 3 g de (R,S)-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine-3-carboxylate de méthyle dans 20 ml d'une solution environ 5,6 M d'ammoniac dans le méthanol et on agite à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. Le milieu est concentré à sec sous pression réduite et l'extrait sec est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 35 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes) puis avec de l'acétate d'éthyle pur. On obtient ainsi 1,3 g (R,S)-3-carbamoyl-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine sous forme d'une huile orange [RMN spectre ¹H dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 Mhz): 3,5 et 3,9 (1H chacun, m, NCH₂), 3,6 et 4,6 (1H chacun, d, J=16Hz, SCH₂), 3,6 (1H, dd, J=4 et 12Hz, SCH), 6,4 (1H, m, NH), 6,8 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,1 et 7,5 (1H chacun, s, CONH₂), 7,28 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,32 (1H, s, CH arom.)].

Le (R,S)-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzothiazépine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : on porte à environs 40°C un mélange de 4,7 g de 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazépine-3-carboxylate de méthyle, de 15,55 g de magnésium en tournures et de 150 ml de méthanol. Lorsque la réaction démarre, le bain est retiré et la réaction entretient d'elle même le reflux. Après la fin du reflux le milieu est ramené à une température voisine de 0°C et on ajoute 270 ml d'acide chlorhydrique 4 M. L'insoluble est éliminé par filtration, rincé avec du dichlorométhane et le filtrat est décanté. L'extrait organique est séché sur du sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 3,07 g de (R,S)-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-

[4,1]benzothiazépine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile brune [RMN spectre dans le DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 Mhz): entre 3,6 et 4,1 (7H, m, NCH₂+SCH+ $\frac{1}{2}$ SCH₂+OCH₃), 4,4(1H, d, J=16Hz, $\frac{1}{2}$ SCH₂), 6,5 (1H, m, NH), 6,8 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,28 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,32 (1H, s, CH arom.)].

Le 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazépine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,05 g de 3-diméthylamino-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acrylate de méthyle et de 75 ml de dichlorométhane on ajoute lentement 9,25 g d'acide trifluoroacétique et le tout est agité 24 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) et le résidu est repris par 100 ml d'une solution aqueuse saturée en sodium hydrogénocarbonate et on extrait avec une fois 200 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait organique est séché sur du sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 6,1 g de 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazépine-3-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide orange fondant à 260°C.

Le 3-diméthylamino-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acrylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 11,3 g de (2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acétate de méthyle et de 230 ml de diméthoxy-1,2-éthane anhydre, on coule 15,6 g de *tert*-butyloxy-bis-(diméthylamino) méthane. Le milieu est porté 2 heures au reflux puis agité 48 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu est ensuite hydrolysé avec 150 ml d'une solution aqueuse saturée en sodium hydrogénocarbonate et extrait par 200 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait organique est séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu (12,1 g) est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 400 g de gel de silice 20-45 μ m contenus dans une colonne de 4,5 cm de diamètre, en éluant avec

avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 7,05 g de 3-diméthylamino-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl) acrylate de méthyle sous forme d'un solide crème [RMN spectre ^1H dans DMSO- d_6 , T=300K, d en ppm (250 MHz): 1,50
5 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 2,95 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,60 (3H, s, OCH_3), 3,80 (2H, s, SCH_2), 7,30 (1H, d, J=2Hz, CH arom.), 7,50 (1H, dd, J=2 et 7Hz, CH arom.), 7,65 (1H, s, CH éthylénique), 7,90 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 8,90 (1H, s, NH)].

EXEMPLE 19

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 0,34 g de brome dans 3 ml
10 d'acide acétique, 0,55 g 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazépine, 0,45 g de thiocyanate de potassium et 10 ml d'acide acétique. Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 40 g de gel de silice 20-45 μm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes). On dissout le produit obtenu (610 mg) dans
15 10 ml d'éthanol, auxquels on ajoute 0,22 g d'acide méthanesulfonique. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit obtenu est trituré dans un mélange d'acétone et d'éther isopropylique (65-35 en volumes), filtré,
20 rincé avec de l'acétone puis de l'éther isopropylique et séché 16 heures à l'air sous hotte ventilée. On obtient ainsi 0,595 g de méthanesulfonate de 5,5-diméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-2H,4H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C [Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$, % calculé C : 40,57,
25 H : 4,13, F : 13,75, N : 6,76, O : 11,58, S : 23,21, % trouvé C : 40,23, H : 3,63, F : 13,46, N : 6,65, S : 23,6].

La 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 1,6 g de 3,3-dimé-

- La 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazépine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 1,6 g de 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazépin-2-one dans 80 ml de toluène anhydre on ajoute goutte à goutte 7,3 ml d'une solution 2 M de complexe borane-diméthylsulfure dans le toluène et le tout est porté 1 heure au reflux. Après retour vers 20°C, le milieu est repris et agité 30 mn avec une solution saturée de sodium hydrogénocarbonate puis extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa). Le produit est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 100 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes). On obtient ainsi 0,55 g de 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazépine sous forme de cristaux blancs fondant à 142°C.
- La 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazépin-2-one peut être préparée de la manière suivante : on porte au reflux pendant 72 heures une solution de 3,9 g d'acide 2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionique et 40 ml de xylène. Le milieu est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) et le résidu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 55 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75-25 en volumes). Le produit obtenu est repris et concentré avec de l'éther isopropylique et séparé par filtration puis rincé avec de l'éther isopropylique, séché sous pression réduite. On obtient ainsi 1,47 g de 3,3-diméthyl-7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazépin-2-one sous forme d'un solide crème fondant à 210°C.

L'acide 2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionique peut être préparé de la manière suivante : on agite, à une température voisine de 20°C pendant 5 jours, une solution de 2,55 g de 2-(2-amino-5-trifluo-

- rométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionate de méthyle, 0,59 g de potassium hydroxyde en pastilles (pureté 85%) et de 30 ml d'éthanol absolu. Le milieu est ensuite acidifié par 18 ml d'une solution d'isopropanol chlorhydrique environ 5 M et le milieu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et l'insoluble est éliminé par filtration, rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) et le résidu obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 50 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95-5 en volumes). On isole un produit qui est repris avec de l'éther de pétrole et le produit est séparé par filtration, rincé avec de l'éther de pétrole et séché. On obtient ainsi 2,2 g d'acide 2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionique sous forme d'un solide crème fondant à 113°C.
- 15 Le 2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : on agite, à une température voisine de 20°C pendant 72 heures, une solution de 9,2 g 2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionate de méthyle, 10,3 g d'acide trifluoroacétique et de 100 ml de dichlorométhane. Le milieu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) et le résidu est repris par 250 ml d'une solution aqueuse saturée en sodium hydrogénocarbonate et extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) pour fournir une huile qui est chromatographiée sous pression d'azote (150 kPa) sur 80 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75-25 en volumes). On obtient ainsi 5 g de 2-(2-amino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionate de méthyle sous forme d'une huile jaune [RMN spectre ¹H dans DMSO-d₆,
- 25

T=300K, d en ppm (300 Mhz): 1,49 (6H, s, 2CH₃), 3,6 (3H, s, OCH₃), 3,8 (2H, s, SCH₂), 5,6 (2H, s, NH₂), 6,75 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,25 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,35 (1H, s, CH arom.).

Le 2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl
5 propionate de méthyle peut être préparé comme à l'exemple 10 mais à partir
de 15 g de 2-méthyl-4-trifluorométhyl-phénylcarbamate de *tert*-butyle dans
210 ml de tétrahydrofurane anhydre, 91 ml de solution de *tert*-butyllithium
1,5 M dans le pentane, 1,75 g de soufre et 11,9 g de 2-bromo-2-méthyl
propionate de méthyle. On obtient ainsi 9,2 g de 2-(2-*tert*-
10 butoxycarbonylamino-5-trifluorométhyl-benzylsulfanyl)-2-méthyl propionate
de méthyle sous forme d'une huile incolore [RMN spectre ¹H dans DMSO-d₆,
T=300K, d en ppm (250 Mhz): 1,56 (6H, s, 2 CH₃), 1,57 (9H, s, (CH₃)₃), 3,6
(3H, s, OCH₃), 4,0 (2H, s, SCH₂), 7,65 (1H, d, J=7Hz, CH arom.), 7,75 (2H,
m, 2CH arom.), 8,9 (1H, s, NH)].

15 EXEMPLE 20

On prépare la (R,S)-5-hydroxyméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-
2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine de la manière suivante : à une
solution de 2,5 g de (R,S)-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thia-
zolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine-5-carboxylate de méthyle dans 25 ml
20 d'éthanol absolu, maintenue sous argon, on ajoute 300 mg de sodium tétra-
hydruroborate et on porte le tout au reflux pendant 5 heures. Le milieu est
ensuite agité 16 heures à une température voisine de 20°C, puis hydrolysé
avec 50 ml d'eau distillée et extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait or-
ganique est séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous
25 pression réduite (2 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sous pres-
sion d'azote (150 kPa) sur 30 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une
colonne de 2,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange de cyclohexane
et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes). Le solide obtenu est repris avec de

l'éther isopropylique, séparé par filtration, séché sous pression réduite (2 kPa). On obtient ainsi 40 mg de (R,S)-5-hydroxyméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine, sous forme d'un solide écru fondant à 167°C [Analyse C₁₂H₁₁F₃N₂O₂S₂,
5 % calculé C : 44,99, H : 3,46, F : 17,79, N : 8,74, O : 4,99, S : 20,02, % trouvé C : 44,41, H : 3,01, F : 16,84, N : 8,51, S : 20,4].

EXEMPLE 21

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,66 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 3 g (R,S)-7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzo-
10 thiazépine-3-carboxylate de méthyle, 2,2 g de thiocyanate de potassium et 30 ml d'acide acétique. Le produit obtenu est chromatographié sous pression d'azote (150 kPa) sur 80 g de gel de silice 20-45 µm contenus dans une colonne de 3,5 cm de diamètre, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes). On obtient ainsi 2,5 g de (R,S)-2-
15 imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine-5-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile.

EXEMPLE 22

On opère comme à l'exemple 1 mais à partir de 1,47 g de brome dans 5 ml d'acide acétique, 2 g de 7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzoxa-
20 zépine, 3 g de thiocyanate de potassium et 50 ml d'acide acétique. Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (50-50 en volumes) et traitement avec de l'acide méthanesulfonique, on obtient 1,79 g de méthanesulfonate de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzoxazépine sous
25 forme d'un solide blanchâtre fondant vers 258°C [Analyse C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₂, % calculé C : 38,92, H : 3,54, F : 15,39, N : 7,56, O : 17,28, S : 17,31, % trouvé C : 38,67, H : 3,31, F : 15,02, N : 7,69, S : 17,47].

La 7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzoxazépine peut être préparée de la manière suivante : à une suspension de 2,22 g de 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoxazépin-2-one dans 100 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte, sous argon et à une température voisine
5 de 20°C, 15 ml d'une solution 2 N dans le tétrahydrofurane du complexe borane-méthylsulfure. Le milieu réactionnel est ensuite porté et maintenu à l'ébullition pendant 1 heure 45 minutes. Après refroidissement vers 20°C, il est hydrolysé avec 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par 2 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases
10 organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées au rotavapor. Après trituration du résidu dans l'éther de pétrole on obtient 2 g de 7-trifluorométhyl-1,2,3,5-tétrahydro-[4,1]benzoxazépine sous forme d'un solide jaunâtre fondant vers 85°C.

La 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoxazépin-2-one peut être
15 préparée de la manière suivante : à une solution de 2,95 g de 2-chloro-N-(2-hydroxyméthyl-4-trifluorométhylphényl)acétamide dans 330 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, sous argon et à une température voisine de 5°C, 2,9 g de *t*-butylate de potassium. Après 1 heure d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est hydrolysé par 30 ml d'une solution
20 saturée de chlorure d'ammonium, puis extrait par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée au rotavapor. Après trituration du résidu dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole on obtient 2,2 g de 7-trifluorométhyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoxazépin-2-one sous forme d'un solide blanc fondant vers 183°C.

25 Le 2-chloro-N-(2-hydroxyméthyl-4-trifluorométhylphényl)acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 5,54 g de 2-amino-5-trifluorométhylphénylméthanol dans 100 ml de dichlorométhane et 6 ml de triéthylamine, on ajoute, sous argon et à une température voisine de 5°C, 2,1 ml de chlorure de chloracétyle en solution dans 20 ml de

dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 3 heures vers 5°C, puis 18 heures à température ambiante. Il est ensuite versé sur 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par 200 ml d'éther éthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée au rotavapor. Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65-35 en volumes) et trituration du résidu dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole, on obtient 4 g de 2-chloro-N-(2-hydroxyméthyl-4-trifluorométhylphényl)acétamide sous forme d'un solide blanchâtre fondant vers 92°C.

Le 2-amino-5-trifluorométhylphénylméthanol peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,3 g d'acide 2-amino-5-trifluorométhylbenzoïque dans 250 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, sous argon et à une température voisine de 5°C, 7,3 g d'hydruroborate de sodium, puis 24 ml de chlorotriméthylsilane. Après 44 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi vers 5°C, puis hydrolysé par 100 ml d'eau distillée et extrait 2 fois par de l'éther éthylique (400 puis 150 ml). Les phases organiques réunies sont lavées par 100 ml d'une solution 1 N d'hydroxyde de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées au rotavapor. On obtient ainsi 7,9 g de 2-amino-5-trifluorométhylphénylméthanol sous forme d'un solide blanc fondant à 70°C.

L'acide 2-amino-5-trifluorométhylbenzoïque peut être préparé selon la méthode décrite par M. L. Carmellino et coll., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 29 (10), 743 (1994).

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments

selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est
5 mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un
10 colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces com-
15 positions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou
20 des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, iso-
25 tonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau
30 stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels

que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylène-glycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

- 5 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des convulsions et des maladies liées à la transmission glutamatergique. Ils sont notamment utiles pour traiter et/ou prévenir toutes
- 10 les ischémies (telles l'ischémie focale ou globale) consécutives à des accidents vasculaires cérébraux tels que le stroke thromboembolique et hémorragique, un arrêt cardiaque, une hypotension artérielle, une intervention chirurgicale cardiaque, vasculaire ou pulmonaire ou une hypoglycémie sévère, dans le traitement des effets dus à une anoxie, qu'elle
- 15 soit périnatale ou consécutive à une noyade, une haute pression ou à des lésions cérébro-spinales, pour traiter ou prévenir l'évolution de maladies neurodégénératives, de la chorée d'HUNTINGTON, de la maladie d'ALZHEIMER et autres démences, de la sclérose latérale amyotrophique ou d'autres maladies du motoneurone, de l'atrophie olivo-pontocérébelleuse et
- 20 de la maladie de PARKINSON, vis-à-vis des manifestations épileptogènes (épilepsie) et/ou convulsives, pour le traitement des traumatismes cérébraux ou spinaux, des traumatismes liés à la dégénérescence de l'oreille interne ou de la rétine, du tinnitus, de l'anxiété, de la dépression, de la schizophrénie, du syndrome de TOURETTE, des encéphalopathies hépatiques, des troubles
- 25 du sommeil, des désordres du déficit attentionnel, des troubles des conditions hormonales (excès de la sécrétion de HG ou HL, sécrétion de corticostérone), en tant qu'analgésiques, antiinflammatoires, antianorexiques, antimigraineux, antiémétiques et pour traiter les empoisonnements par des neurotoxines ainsi que les troubles neurologiques associés aux maladies
- 30 virales telles que les méningites et encéphalites virales, le SIDA, la rage, la

rougeole et le tétanos. Ces composés sont aussi utiles pour la prévention, la tolérance et la dépendance des symptômes d'abstinence aux drogues, à l'alcool et de l'inhibition de l'accoutumance et de la dépendance aux opiacés, barbituriques, amphétamine et benzodiazépines. Ils peuvent également être

5 utilisés dans le traitement des déficits liés à des anomalies mitochondriales telles que la myopathie mitochondriale, le syndrome de LEBER, l'encéphalopathie de WERNICKE, le syndrome de RETT, l'homocystéinémie, l'hyperprolinémie, l'hydroxybutirique-aminoacidurie, l'encéphalopathie saturnine (intoxication chronique au plomb) et la déficience en sulfite

10 oxydase.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 mg et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 mg à 50 mg de substance active.

15 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

20 On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
25	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
5	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
10	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

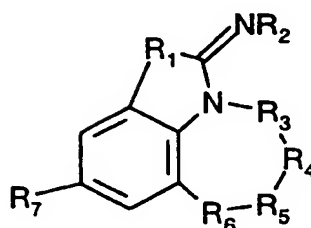
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

15	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
20	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



(I)

dans laquelle

5 R₁ représente un atome de soufre ou de sélénium,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

-R₃-R₄-R₅-R₆- représente une chaîne de formule -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-Se-,
 -CH₂-CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO-,
 10 -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(R₉)-,
 -CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-SO-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-,
 -CH₂-C(alk)(alk')-SO-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-,
 -CH₂-CH(R₁₀)-SO-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-,
 15 -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- ou -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-,

R₇ représente un radical polyfluoroalkyle ou polyfluoroalcoxy,

R₈ représente un radical hydroxy,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle,

R₁₀ représente un radical alkyle, -CH₂OH, -COOalk, -COOH ou -CONH₂,

20 alk représente un radical alkyle,

alk' représente un radical alkyle,

dans ces définitions, les radicaux et portions alkyle contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

leurs isomères, racémiques, énantiomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_7 représente un radical trifluorométhoxy ou trifluorométhyle, leurs isomères, racémiques, énantiomères et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

3 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un atome de soufre, R_2 représente un atome d'hydrogène, $R_3-R_4-R_5-R_6$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ ou $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_7 représente un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, R_8 représente un radical hydroxy, R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle, R_{10} représente un radical alkyle, $-CH_2OH$, $-COOalk$, $-COOH$ ou $-CONH_2$, alk représente un radical alkyle et alk' représente un radical alkyle, leurs isomères, racémiques, énantiomères et leurs sels.

4 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 choisis parmi les composés suivants :

- 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine-7-ol,
- 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine,
- 5 - 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine,
- 7,7-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 7-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo-[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 10 - 2-imino-9-trifluorométhoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhoxy-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazépine-5-one,
- 15 - 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazépine,
- 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 20 - 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 7-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 25 - 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,
- 2-imino-9-trifluorométhyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazépine,

- 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazépine-7-ol,- 6,6-dioxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
 - 6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
 - 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazépine-5-one,
 - 6-benzyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5,6,7-tétrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazépine,
 - 10 - 2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
 - 5-carbamoyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
 - 5,5-diméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-2H,4H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
 - 15 - 5-hydroxyméthyl-2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- leurs isomères, racémiques, énantiomères et leurs sels.

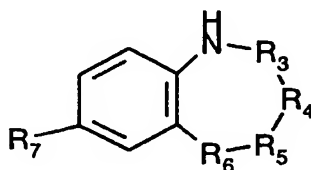
5 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 choisis parmi les
20 composés suivants :

- (R,S)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- (+)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- 25 - (-)-6-oxyde de 2-imino-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- (R,S)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,

- (+)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine,
- (-)-2-imino-5-méthyl-9-trifluorométhyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazépine

5 et leurs sels.

6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un atome de soufre ou de sélénium, R_2 représente un atome d'hydrogène, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$,
 10 $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ ou $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_8 représente un radical hydroxy, R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical
 15 alkyle ou benzyle, R_{10} représente un radical alkyle, $-COOalk$ ou $-CONH_2$, alk représente un radical alkyle, alk' représente un radical alkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un thiocyanate de métal alcalin ou un sélénocyanate de métal alcalin sur un dérivé de formule :



(II)

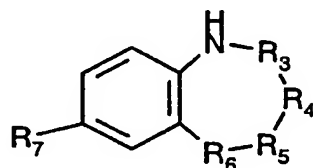
20 dans laquelle R_7 a les mêmes significations que dans la revendication 1 et $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$,
 $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,
 $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$,
 25 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$,
 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ ou $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_8 représente

sente un radical hydroxy, R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle, R_{10} représente un radical alkyle, $-\text{COOalk}$ ou $-\text{CONH}_2$, alk représente un radical alkyle, alk' représente un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 5 7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2 représente un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 10 8 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(R}_8\text{)-CH}_2\text{-}$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(R}_8\text{)-}$ et R_8 représente un radical hydroxy caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_2
- 15 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-}$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
- 20 et $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-C(alk)(alk')-SO-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-C(alk)(alk')-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-SO-CH}_2\text{-}$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-SO}_2\text{-CH}_2\text{-}$ caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule (I) correspondant pour lequel la chaîne
- 25 $-\text{R}_3\text{-R}_4\text{-R}_5\text{-R}_6\text{-}$ représente une chaîne de formule $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-C(alk)(alk')-S-CH}_2\text{-}$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH(R}_{10}\text{)-S-CH}_2\text{-}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.

- 10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2$ dans laquelle R_{10} représente un radical $-COOH$ caractérisé en ce que l'on
- 5 hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lesquels R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2$ dans laquelle R_{10} représente un radical $-COOalk$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 11 - Médicaments contenant en tant que principe actif au moins un composé
- 10 selon l'une des revendications 1 à 5 ou un sel d'un tel composé.

12 - Dérivés de formule :



(II)

- dans laquelle $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ représente une chaîne de formule
- $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$,
- 15 $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,
- $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$,
- $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$,
- $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ ou $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$, R_7 repré-
- 20 sente un radical polyfluoroalkyle ou polyfluoroalcoxy, R_8 représente un radical hydroxy, R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou benzyle, R_{10} représente un radical alkyle, $-CH_2OH$, $-COOalk$, $-COOH$ ou $-CONH_2$, alk représente un radical alkyle et alk' représente un radical alkyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D513/06 A61K31/55 C07D517/06 C07D223/16 C07D281/02 C07D243/14 //(C07D513/06,277:00,223:00),(C07D513/06,281:00, 277:00),(C07D513/06,277:00,243:00),(C07D513/06,277:00,267:00) According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 374 040 A (RHONE-POULENC SANTE) 20 June 1990 see page 12, line 38 - line 42; claim 1 -----	1,11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"3" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">12 November 1998</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">20/11/1998</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Alfaro Faus, I</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 374040 A	20-06-1990	FR 2640622 A	22-06-1990
		FR 2649701 A	18-01-1991
		AU 618432 B	19-12-1991
		AU 4618989 A	21-06-1990
		CA 2005590 A	15-06-1990
		CZ 8907081 A	14-06-1995
		DD 290883 A	13-06-1991
		DK 633689 A	16-06-1990
		ES 2054068 T	01-08-1994
		FI 93106 B	15-11-1994
		GR 3007788 T	31-08-1993
		IE 62714 B	22-02-1995
		JP 1997796 C	08-12-1995
		JP 2223569 A	05-09-1990
		JP 7033376 B	12-04-1995
		PT 92604 A, B	29-06-1990
		SK 708189 A	08-01-1997
		RU 2037489 C	19-06-1995
		US 5008280 A	16-04-1991

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No
PCT/FR 98/01638

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D513/06 A61K31/55 C07D517/06 C07D223/16 C07D281/02
C07D243/14 //(C07D513/06,277:00,223:00),(C07D513/06,281:00,
277:00),(C07D513/06,277:00,243:00),(C07D513/06,277:00,267:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 374 040 A (RHONE-POULENC SANTE) 20 juin 1990 voir page 12, ligne 38 - ligne 42; revendication 1 -----	1,11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/11/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der e Internationale No

PCT/FR 98/01638

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 374040 A	20-06-1990	FR 2640622 A	22-06-1990
		FR 2649701 A	18-01-1991
		AU 618432 B	19-12-1991
		AU 4618989 A	21-06-1990
		CA 2005590 A	15-06-1990
		CZ 8907081 A	14-06-1995
		DD 290883 A	13-06-1991
		DK 633689 A	16-06-1990
		ES 2054068 T	01-08-1994
		FI 93106 B	15-11-1994
		GR 3007788 T	31-08-1993
		IE 62714 B	22-02-1995
		JP 1997796 C	08-12-1995
		JP 2223569 A	05-09-1990
		JP 7033376 B	12-04-1995
		PT 92604 A, B	29-06-1990
		SK 708189 A	08-01-1997
		RU 2037489 C	19-06-1995
		US 5008280 A	16-04-1991
